

Sık rastlanan bir mesleksel astım tipi: Fırıncı astımı

A most common type of occupational asthma: baker's asthma

İnsu YILMAZ¹, Dilşad MUNGAN²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Ünitesi, Kayseri, Türkiye
Allergy Unit, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Immunology and Allergy, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

ÖZ

Fırıncılık çok eski mesleklerden birisidir. Ateşin bulunması ve tarım toplumuna geçiş beraberinde bazı mesleklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunlardan birisi de fırıncılıktır. Fırıncılık ve astım ilişkisi ilk kez 18. yüzyılın başlarında Bernardo Ramazzini tarafından tanımlanmıştır. Fakat iş yeri-astım ilişkisi ciddi anlamda 1960'lı yılların başında incelenmeye başlanmıştır. Fırıncı astımı en sık görülen mesleki astım nedenlerinden birisidir. Son yıllarda maruziyet-yanıt ilişkisiyle ilgili artan bilgi birikimi, fırıncı astımının daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Fırıncı astımı olan olgular sıklıkla atopiktir. Semptomlar aylar, yıllar hatta on yıllar süren latent bir periyottan sonra gelişir. Rinit çok sıktır ve genellikle takibinde astım gelişir. Konjunktivit ve deri semptomları da eşlik edebilir. Spesifik bronş provokasyon testi fırıncı astımı tanısında altın standarttır. Fakat tanı; astım-iş yeri ilişkisini sorgulayan detaylı öykü, iş yeri ve iş yeri dışında seri PEF ölçümleri, nonspesifik bronş provokasyon test ölçümleri, allerjenin (hububat unları ve enzimler) deri prick testi ya da spesifik IgE ile gösterilmesi temelinde konulabilir. Nadiren spesifik provokasyon testi gerekir. Bu derlemede, fırıncı astımında potansiyel allerjenlerden ve tanı-tedavi alanındaki son gelişmelerden bahsedilecektir.

ABSTRACT

Bakery has been well known as one of the oldest occupations. The invention of fire and transition to agriculture led to the emergence of certain occupations with bakery being one of them. The relationship between bakery and asthma was first described by Bernardo Ramazzini in the 18th century. However serious investigations into a possible occupational relationship with asthma began in the early 1960s. Baker's asthma since then has been reported as one of the most common types of occupational asthma. The increasing knowledge in exposure-response relations accumulated in recent years which is important in the understanding of baker's asthma. The baker is often atopic and symptoms are known to develop after a latency period of months or years, even decades. Rhinitis is a very common presentation, usually preceding asthma. Conjunctivitis and dermatological symptoms are other forms of clinical presentations that might also occur. Specific inhalation challenge is considered the gold standard for the diagnosis of baker's asthma. However, the diagnosis is usually based on detailed history questioning the relationship between asthma and work-place, serial PEF measurements on working days and days off work, measurements of non-specific bronchial provocation test and determina-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. İnsu YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Ünitesi, Kayseri, Türkiye
e-posta: insu2004@yahoo.com

(*Asthma Allergy Immunol* 2013;11:139-145)

Anahtar kelimeler: Mesleki astım, fırıncı astımı, buğday allerjisi

Geliş Tarihi: 20/05/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 07/06/2013

GİRİŞ

Hububat proteinlerine karşı IgE aracılı allerjik reaksiyonlar sık görülmektedir. Bunlar dünyada belirli yaş gruplarını ve popülasyonları etkileyen farklı yollardan maruziyet (inhalasyon, oral, kontakt) ile allerjik klinik durumu (fırıncı astımı, fırıncı riniti, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi gibi) ortaya çıkaran reaksiyonlardır. Hububatlardan en sık buğday olmakla birlikte diğer hububatlar (çavdar, yulaf, arpa, mısır, pirinç) ile de allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Buğday proteinlerine karşı alt solunum yolu allerjileri (fırıncı astımı) en sık görülen mesleki astım tiplerinden biridir ve prevalansı da gittikçe artmaktadır^[1]. Sadece fırıncılarda değil bu allerjenlere maruz kalan değirmencilerde, gıda işleyenlerde, şekerlemecilerde, pastane çalışanlarında da görülebilmektedir. Ayrıca, çoğu ülkede ekmek gibi unlu gıdalar geleneksel fırınlarda değil süpermarketlerde satılmaya başlandığı için bu konudaki işgücü süpermarketlere kaymıştır. Süpermarketlerdeki fırıncılar arasında astım olguları giderek artmaktadır^[2]. Fırıncı astımına neden olan ana allerjenler tahıl unları (buğday, arpa, yulaf) ve enzimlerdir. Fırıncı astımı klasik olarak IgE aracılı allerjik yolak aracılığıyla ortaya çıkmaktadır ve tanı için allerjene karşı duyarlılığın gösterilmesi gerekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

En sık görülen mesleki astım nedenlerinden biri olan fırıncı astımı uzun yıllardan beri bilinmektedir^[3,4]. İlk kez 1713 yılında Bernardo Ramazzini tarafından tanımlanmıştır. Prevalansı değişik çalışmalarda %5-20 olarak bildirilmiş-

tion of allergen by skin or spesific IgE test (eg, grain flours and enzymes). Spesific inhalation challenge is rarely necessary. This review focuses on the main wheat allergens associated with baker's asthma.

(*Asthma Allergy Immunol* 2013;11:139-145)

Key words: Occupational asthma, baker's asthma, wheat allergen

Received: 20/05/2013 • Accepted: 07/06/2013

tir^[5]. Fransa'da fırıncı astımı, mesleki astımın en sık sebebidir^[6]. İngiltere ve Norveç'te tahıl ve un tozu maruziyetiyle mesleki astım, bu ülkelerde mesleki astım içerisinde ikinci sıradadır^[7,8]. İngiltere'de 1989-1997 yılları arasında çalışan işçilerde yıllık hububat ilişkili astım insidansı milyonda 811 olarak hesaplanmıştır^[7]. Norveç'te ise fırıncılarda; erkeklerde 2.4/1000, kadınlarda 1/1000 yıllık insidans saptanmıştır^[8]. Türkiye'den Kılıçaslan ve arkadaşlarının modern bir ekmek fabrikası çalışanlarında buğday unu duyarlanması ve fırıncı astımı sıklığını araştırdıkları çalışmada; buğday ununa direkt maruz kalan ana grupta (hamur karma, kesme, tartma ve un odasında çalışan) fırıncı astımı %5 olarak saptanmış ve buğday ununa karşı duyarlılık %15 olarak bulunmuştur^[9]. Artık fırınlar süpermarketler içerisinde hizmet vermeye başlamıştır. Yıllar içinde giderek artmıştır ve artmaya da devam etmektedir. Bu da fırıncı astımı olgularının sayısının artacağıının habercisi gibi gözükmektedir.

BUĞDAY PROTEİNLERİ

Fırıncı astımına yönelik yapılan çalışmaların biri de hububat unundaki (özellikle buğday unu) IgE bağlayabilme potansiyeli olan ve fırıncı astımı kliniğine yol açan majör allerjenleri tespit etmeye çalışmaktır.

Buğdayın yaklaşık %10-15'i protein yapısındadır. İki farklı fraksiyonda sınıflandırılmaktadır^[10,11]. Tuzda çözülebilen proteinler (albumin, globulin) buğday proteininin %15-20'sini oluşturmaktadır. Protein yapısının çoğunluğunu (yaklaşık %80) ise tuzda çözülmeyen prola-

minler oluşturmaktadır (gliadin, glutenin). Gliadin monomerik proteindir ve üç gruba ayrılır (α/β , γ , ω -gliadin). Glutenin ise polimerik yapıdadır ve yüksek molekül ağırlıklı ve düşük molekül ağırlıklı olarak iki gruba ayrılmaktadır^[12]. Sıralı ekstraksiyon ile bu protein fraksiyonlarının elde edilmesinde tam beklenildiği kadar temiz bir ürün oluşması sağlanamamaktadır. Bu nedenle protein fraksiyonları arasında çapraz kontaminasyonlar olabilmektedir. Örneğin α -amilaz inhibitör gibi tuzda çözünebilir proteinde rezidüel glutenin fraksiyonu görülebilmektedir. Yine de, buğday proteinlerinden özel ekstrakte edilebilmiş sınırlı ticari tanınal ürünler bulunmaktadır (Örn; ω -5 gliadin Immuno CAP).

Buğday unundaki tuzda çözülen ve çözülmeyen proteinler gibi farklı fraksiyonlara karşı oluşan farklı klinik profillerdeki buğday allerjisinin gösterilmesi (gıda allerjisi, buğdaya bağlı egzersiz anafilaksi, fırıncı astımı) buğday gibi bilinen bir allerjendeki IgE reaktivitesinin çok fazla miktarda heterojenite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır^[13]. Fakat fırıncı astımı başlıca tuzda çözülebilen proteinlerle ilişkili gibi görünmektedir. Prolaminler ise buğdaya bağlı egzersiz anafilaksiyle ilişkilidir. Gıda allerjisi olan hastalarda IgE her iki protein fraksiyonunu yansıtmaktadır.

ASTIMLA İLİŞKİLİ OLAN BUĞDAY ALLERJENLERİ

Fırıncı astımıyla ilişkili majör buğday allerjenleri, α -amilaz/tripsin inhibitör ailesi, lipid transfer protein, peroksidaz, tioredoksin, serin proteinaz inhibitör, taumatin-benzeri protein, ve prolaminler olarak saptanmıştır. Bu allerjenler üzerine yapılan çalışmalarda 2 ana kısıtlama bulunmaktadır^[14]. Birincisi rekombinant ve doğal formları arasındaki immünolojik denkliliğin kanıtının olmaması; ikincisi ise, deri prick testi (DPT) ile in vivo aktivitesinin ya da bazofil aktivasyon testleriyle biyolojik aktivitesinin belirlendiği testlerin bulunmamasıdır. Yukarıda bahsedilen allerjenlerin dışında ek olarak IgE bağlayan proteinler de (asil-CoA oksidaz, fruktosebisfosfat aldolaz, triosefosfat izomeraz, gli-

serinaldehid-3-fosfat dehidrojenaz ve serpin) tespit edilmiştir^[15-17].

Buğday ununun kalitesini artırmak için sıklıkla katkı maddesi olarak kullanılan fungal enzimler de (başlıcası; *Aspergillus*-derived α -amilaz) fırıncı astımına neden olan allerjenler arasındadır^[18-20]. Fırıncılık endüstrisindeki yenilikler yeni enzimlerin ve yeni içeriklerin kullanıma girmesine yol açmaktadır. Elms ve arkadaşları fırınlardan topladıkları hava örneklerinde fungal, bakteriyel α -amilazlar ve amiloglukozidaz saptamışlardır^[21]. Fungal α -amilaz fırıncı astımının iyi bilinen nedenlerinden birisidir. Fakat diğerlerinin allerjik potansiyelleri hakkında bilinenler çok azdır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkeler arasında (hatta aynı ülkedeki fırıncılar arasında da) α -amilaz kullanımı değişmektedir. Bazı fırınlarda α -amilaz rutin olarak una eklenirken, bazılarında kullanılmamaktadır. Bu nedenle fungal α -amilaz duyarlanma oranları, farklı çalışma popülasyonlarında kullanılan amilaz miktarına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir^[22].

TANI

Son zamanlara kadar mesleki astım tanımlamasıyla ilgili karışıklıklar mevcuttu. Fakat 2008 yılında tanımlamada standardizasyon oluşturmak amacıyla "American College of Chest Physicians" uzlaşısı raporu yayınlandı^[23]. Bu rapora göre mesleki astım; spesifik bir maddeye karşı duyarlanma yoluyla (örn; inhale edilen yüksek molekül ağırlıklı protein yapısındaki madde) ya da iş yerindeki bir kimyasala (düşük molekül ağırlıklı ajanlar) maruziyetle ortaya çıkan yeni astım ya da daha önceden var olan remisyonundaki astımın tekrar ortaya çıkması (çocukluk dönemi astım öyküsü ya da uzun yıllardır remisyonunda olan astım) olarak tanımlanmaktadır. Mesleki astım, duyarlaştırıcıya bağlı mesleki astım ve iritanlara bağlı mesleki astım olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır. Fırıncı astımı ise duyarlaştırıcıya bağlı mesleki astım grubu içinde yer almaktadır^[23]. Fırıncı astımı tanısının konulması için öncelikle astım tanısının konulması ya da daha önceden var olan as-

tım tanısının konfirme edilmesi gerekmektedir. Detaylı kişisel ve ailesel öykü, semptomlar, fizik muayene bulguları, deri testleri, solunum fonksiyon testlerinde erken ya da geç reversibilitenin saptanması; solunum fonksiyon testleri normale nonspesifik bronş provokasyon testi (BPT) yapılması; daha önce astımına yönelik kullandıkları ilaçlar ve hastanın bu tedavilere yanıtının sorgulanması temelinde astım tanısı konulur. Sonrasında astım semptomlarının iş yeriyle ilişkisi araştırılır. Öyküsü, mesleki allerjen duyarlılığının saptanması (hububat unları veya enzimler), PEF variabilitesi (iki hafta iş yerinde ve iki hafta istirahatte günlük en az 4 ölçümle gösterilen) temelinde de fırıncı astımı tanısı konulur^[23]. Fırıncı astımı tanısının konulması için spesifik provokasyon testleri de gerekebilir.

İş yeri ilişkili semptomları olan ve fırıncı astımından şüphelenilen hasta serisinde mesleki allerjenlere karşı pozitif deri testleri ve nonspesifik BPT'nin spesifik BPT ile korele olduğu gösterilmiştir^[24]. Bu durum, iş yeri ilişkili astım semptom öyküsü, nonspesifik BPT pozitifliği ve spesifik duyarlanma birlikteliğinin mesleki astım için belirleyici olduğunu göstermektedir.

FIRINCI ASTIMI TANISINDA KULLANILAN TANISAL TESTLER

Deri Prick Testi

Fırıncı astımı tanısında çok önemli bir role sahiptir. Hububat unlarına karşı duyarlılığı gösterir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda fırıncılarda buğday ununa karşı duyarlanma %5-15 arasında değişmektedir^[25]. Deri prick testi, allerjen ekstraktının kalitesi, gücü ve standardizasyonu ile ilişkilidir. Bunlar, hububat ve diğer mesleki allerjenler için iyi bir şekilde standardize edilememiştir. Sander ve arkadaşları buğday ve çavdar unu ekstraktları ile üç ayrı firmanın deri prick testini yapmışlar ve sonuçları altın standart olan spesifik provokasyon testiyle karşılaştırmışlardır. Farklı protein konsantrasyonu ve kompozisyonu içeren bu üç ayrı firmanın deri prick testi (buğday ve çavdar) sonuçları farklılık göstermiştir. Deri prick testi sensitivite-

si %40-67, spesifitesi %86-100, pozitif prediktif değeri (PPD) %81-100, negatif prediktif değeri %44-70 olarak saptanmıştır^[26]. Kampen ve arkadaşları 125 semptomatik fırıncıya buğday ve çavdar ekstraktları ile dört ayrı firmanın deri prick testini uygulamışlardır. Deri prick testi sonuçlarıyla buğday ve çavdar unu spesifik IgE'lerini karşılaştırmışlardır. Yine farklı firmaların buğday ve çavdar deri prick testi sonuçları geniş bir farklılık göstermiştir^[27]. Bu sonuçlar gösteriyor ki, fırıncı astımı tanısında kullanılan deri prick testi solüsyonlarının iyileştirilmesi ve standardize edilmesi gerekmektedir.

Spesifik IgE Ölçümleri

Fırıncı astımı tanısı için allerjen spesifik IgE'yi göstermek oldukça önemlidir. Sander ve arkadaşları buğday ve çavdar unu spesifik IgE ölçümlerinin (IgE-Enzyme Allergosorbent test or Phadia CAP-system) sensitivitesinin buğday ve çavdar deri prick testinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Buğday ve çavdar unu spesifik IgE sensitivitesi sırasıyla %83 ve %72 iken, spesifitesi sırasıyla %59 ve %81 olarak saptanmıştır^[26].

Spesifik Provokasyon Testi

Spesifik BPT fırıncı astımı tanısında altın standart tanı metodudur^[28]. Van Kampen ve arkadaşları spesifik IgE ve deri prick testinin fırıncı astımındaki rolünü incelemişlerdir. Un spesifik IgE konsantrasyonu ve deri prick testi endurasyon çapının spesifik BPT sonuçlarını belirleyebilme olasılığını araştırmışlardır^[29]. Otuz yedi fırıncı buğday unuyla spesifik BPT pozitif, 68 fırıncı da çavdar unuyla spesifik BPT pozitif saptanmış. Buğday unu spesifik IgE konsantrasyonuna ve deri prick testi endurasyon çapına göre buğday için PPD sırasıyla %74-100, çavdar için sırasıyla %82-100 olarak saptanmıştır. Buğday unu spesifik IgE'de %100, PPD'yi sağlayan minimal cut-off değer 2.32 kU_A/L, buğday unu deri prick testi için %100 PPD'yi sağlayan minimal cut-off değer 5 mm olarak bulunmuştur. Çavdar unu spesifik IgE için 9.64 kU_A/L, deri prick testi için 4.5 mm bulunmuştur. Bu sonuçlar gösteriyor ki, yüksek konsantrasyonda saptanan spesi-

fik IgE değerleri ve net deri prick testi sonuçları semptomatik fırıncılarda tanı için spesifik BPT gereksinimini ortadan kaldırmaktadır.

TEDAVİ

Epidemiyolojik çalışmalarda duyarlaştırıcı ajana maruziyetin yoğunluğunun, IgE aracılı duyarlanmada ve mesleki astım gelişiminde oldukça önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle iş yerinde bu ajanlara maruziyetin azaltılması ya da elimine edilmesi mesleki astım gelişimini minimize etmek için en etkili yaklaşımdır^[30]. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlara maruziyeti olan iş kollarından atopisi olan kişileri hariç tutmak, mesleki astım potansiyeli olan yeni işçileri dramatik olarak azaltabilecektir^[30]. Duyarlaştırıcıya bağlı mesleki astımı olan hastalarda astım tedavilerine ek olarak neden-sonuç ajana daha fazla maruziyetten hastanın uzaklaştırılması önerilmiştir^[23]. Fakat, tamamen maruziyetten uzaklaştırmak düşük gelir ya da işsizliğe yol açma potansiyeli oluşturacaktır^[31]. Mesleki astımı olan ve devam eden maruziyeti olan kişilerde bu sorunun tek bir çözümü yoktur. Klinik iyileşme için kişinin maruziyetten uzaklaşması en iyi çözümdür fakat bu durum işsizlik ve düşük gelir sonuçlarına yol açabileceği için, onların sağlık durumlarını en iyi şekilde yönetebilmek amacıyla, hastaya tavsiyede bulunurken tüm bu durumların göz önünde bulundurulması gerekmektedir^[32].

Buğday ununa duyarlanma, fırıncı riniti ve fırıncı astımı riskini azaltmak için buğday ununa maruziyet düzeyinin 0.5-1 mg/m³ arasında olması önerilmiştir^[22]. Allerjene maruziyetin azaltılması tam olarak hastalık riskinin azaltılması demek değildir. Ancak maruziyet ve yanıt arasındaki ilişki maruziyetlerin azaltılması konusunu desteklemektedir. Fırıncı astımına neden olan hububat tozları genellikle 5-10 mg/m³ konsantrasyonunda olmaktadır. Solunum semptomları 3-6 mg/m³ konsantrasyonunda artmaktadır^[22]. İş yerinin havalandırılması havadaki hububat unu düzeyini azaltarak maruziyetin azalmasına neden olabileceği için günlük uygulanabilecek pratik bir yaklaşımdır. Hastayı

maruziyetten koruyan respiratörlü başlıklar veya yüz maskeleri kullanılabilir. Fakat fırıncılar tarafından uzun süre kullanımı iyi tolere edilemez ve zaten sıcak olan ortamda daha fazla rahatsızlık vererek aktivite kısıtlanmasına da neden olabilir. Bu nedenle uzun süreli kullanımda uygulanabilir gibi gözükmemektedir^[22].

Allerjen spesifik immünoterapi ve omalizumab gibi diğer immünomodülatör tedaviler de fırıncı astım tedavisinde çok önemli rol oynar. Armentia ve arkadaşları 1990 yılında fırıncı astımı olan olgularda çift-kör plasebo kontrollü hububat unuyla yaptıkları spesifik immünoterapi sonuçlarını yayınladılar^[33]. Spesifik immünoterapi sonrasında aktif grupta; semptomlarda, deri testi duyarlılığında, buğday unu spesifik IgE düzeyinde ve metakolin bronş hiperreaktivitesinde anlamlı azalmalar gösterilmiştir. Ayrıca, olgu raporları ve retrospektif çalışmalarla buğday unu spesifik immünoterapi etkinliği de gösterilmiştir^[34-36].

SONUÇ

Fırıncı astımı en sık görülen mesleki astım nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu hastalığın prevalansını azaltmaya yönelik stratejiler geliştirilmelidir. Havadaki allerjen partiküllerini ölçüm yöntemleri, deri testlerinde kullanılan allerjenlerin standardizasyonu, fırıncı astımı allerjenleri özelliklerinin tespit edilmesi alanlarında daha fazla çalışmalara gereksinim vardır. Fırıncı astımıyla ilişkili hububat allerjenlerinin (özellikle buğday unu) majör ve minör allerjenlerini daha iyi tanımlamak yeterli tanısal paneli oluşturmamıza olanak sağlayacaktır. Bunların düzenlenmesi hastanın tanısının konulmasına oldukça yardımcı olacaktır ve doz-cevap ilişkisi daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca, majör allerjenin tespiti, fırıncı astımında immünoterapi etkinliğini artırabilecektir. Fırıncılık sektöründeki yenilikler ve ekmek üretim lokalizasyonundaki değişimler fırıncı astımının dağılımının sürekli olarak değişmesi anlamına gelmektedir. Bu değişimlerin incelenmesi ve takip edilmesi gelecekteki fırıncı astımını önlemede ve tahmin etmede faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545-50.
2. Baatjies R, Lopata AL, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Bateman ED, Meijster T, et al. Determinants of asthma phenotypes in supermarket bakery workers. *Eur Respir J* 2009;34:825-33.
3. Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup Environ Med* 2000;57:335-40.
4. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM, et al. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med* 1994;51:579-83.
5. Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:686-703.
6. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60:136-41.
7. McDonald JC, Keynes H, Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom 1989-1997. *Occup Environ Med* 2000;57:823-9.
8. Leira HL, Bratt U, Slastad S. Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income. *Am J Ind Med* 2005;48:359-64.
9. Kılıçaslan Z, Erkan F, Ece T, Çavdar T, Koçyiğit E, Gazioğlu K. Modern bir ekmek fabrikasında fırıncı astması ve un duyarlılığı. *Solunum* 1990;15:446-51.
10. Shewry PR, Casey R. Seed proteins. In: Shewry PR, Casey R (eds). *Seed Proteins*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999:1-10.
11. Tatham AS, Shewry PR. Allergens in wheat and related cereal. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1712-26.
12. Shewry PR, Tatham AS, Halford NG. The prolamins of the Triticeae. In: Shewry PR, Casey R (eds). *Seed Proteins*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999:35-78.
13. Mittag D, Niggemann B, Sander I, Reese I, Fiedler EM, Worm M, et al. Immunoglobulin-E reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:380-9.
14. Salcedo G, Diaz-Perales A. Component-resolved diagnosis of allergy: more is better? *Clin Exp Allergy* 2010;40:836-8.
15. Weiss W, Huber G, Engel KH, Pethran A, Dunn MJ, Gooley AA, et al. Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. *Electrophoresis* 1997;18:826-33.
16. Posch A, Weiss W, Wheeler C, Dunn MJ, Görg A. Sequence analysis of wheat grain allergens separated by two dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 1995;16:1115-9.
17. Sander I, Flagge A, Merget R, Halder TM, Meyer HE, Baur X. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:907-13.
18. Sandiford CP, Tee RD, Newman Taylor AJ. The role of cereal and fungal amylases in cereal flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24:549-57.
19. Quirce S, Cuevas M, Diez-Gomez ML, Fernandez-Rivas M, Hinojosa M, Gonzalez R, et al. Respiratory allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:970-8.
20. Quirce S, Polo F, Figueredo E, Gonzalez R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in baker's-differences with soy bean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:839-46.
21. Elms J, Robinson E, Mason H, Iqbal S, Garrod A, Evans GS. Enzyme exposure in the British baking industry. *Ann Occup Hyg* 2006;50:379-84.
22. Brisman J. Baker's asthma. *Occup Environ Med* 2002;59:498-502.
23. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134:1-41.
24. Quirce S, Fernandez-Nieto M, Escudero C, Cuesta J, de Las Heras M, Sastre J. Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly dependent on specific skin sensitivity. *Allergy* 2006;61:1202-8.
25. Houba R, Doekes G, Heederik D. Occupational respiratory allergy in bakery workers: a review of the literature. *Am J Ind Med* 1998;34:529-46.
26. Sander I, Merget R, Degens PO, Goldscheid N, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Comparison of wheat and rye flour our skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma. *Allergy* 2004;59:95-8.
27. van Kampen V, Merget R, Rabstein S, Sander I, Bruening T, Broding HC, et al. Comparison of wheat and rye flour solutions for skin prick testing: a multi-centre study (Stad 1). *Clin Exp Allergy* 2009;39:1896-902.
28. De Zotti R, Bovenzi M, Negro C, Cirila A, Innocenti A, Lorusso A, et al. Specific inhalation challenge with wheat flour in workers with suspected baker's asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:335-7.
29. van Kampen V, Rabstein S, Sander I, Merget R, Brüning T, Broding HC, et al. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008;63:897-902.
30. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur Respir Rev* 2012;124:112-24.
31. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwens D, Frings-Dresen MH, et al. Workplace interventions

-
- for treatment of occupational asthma. Cochrane Database Syst Rev 2011;11:5.*
32. Birdi K, Beach J. Management of sensitizer-induced occupational asthma: avoidance or reduction of exposure? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:132-7.
33. Armentia A, Martin-Santos JM, Quintero A, Fernandez A, Barber D, Alonso E, et al. Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1990;65:265-72.
34. Swaminathan S, Heddle RJ. Wheat flour immunotherapy in baker's asthma. *Intern Med J* 2007;37:663-4.
35. Cirila AM, Lorenzini RA, Cirila PE. Specific immunotherapy and relocation in occupational allergic bakers. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29:443-5.
36. Aydın Ö, Sin BA. Fırıncı astımı. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2008;1:23-8.