

بررسی IgE اختصاصی نسبت به کپک‌های آلرژیک در بیماران مبتلا به آسم شهر ساری، سال 1382

محمدتقی هدایتی⁺ (Ph.D.) * صباح میاهی (M.Sc.) ** سیدرضا عقیلی (M.Sc.) *** کیوان گوهری مقدم (M.D.) ****
امیر سلطانی (M.D.) **** طاهره شکوهی (Ph.D.) ***** رضاعلی محمدپور (Ph.D.) *****

چکیده

سابقه و هدف: آسم از بیماری‌های مزمن ریوی است که به دو صورت آسم آلرژیک و آسم غیر آلرژیک طبقه‌بندی می‌شود. قارچ‌ها با توجه به حضور گسترده در طبیعت و در همه فصول جایگاه ویژه‌ای در بین آلرژن‌ها دارند و در بروز حالات آسمی آلرژیک نقش ایفا می‌کنند. هدف از این مطالعه تعیین میزان IgE اختصاصی سرمی نسبت به کپک‌های آلرژیک شایع در بیماران مبتلا به آسم در شهر ساری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه 84 بیمار مبتلا به آسم، با معیارهای معرفی شده در هاریسون، ساکن شهر ساری و مراجعه شده به بیمارستان امام (ره) به صورت نمونه برداری مستمر انتخاب شدند. برای اندازه‌گیری IgE تام و IgE اختصاصی نسبت به قارچ‌های اسپرژیلوس نایجر، کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا به ترتیب از کیت‌های طراحی شده به وسیله شرکت GENESIS و ALerCHEK Allergen specific human IgE و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که IgE تام 57/1 درصد افراد بالاتر از حد نرمال (188 IU/ml) بود. و هم‌چنین، IgE اختصاصی علیه آلترناریا آلترناتا 20/2 درصد، در مورد کلادوسپوریوم 19 درصد و اسپرژیلوس نایجر 1/1 درصد بود. 10/7 درصد بیماران به طور هم‌زمان از نظر IgE اختصاصی علیه کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا مثبت بودند.

استنتاج: اگرچه IgE تام بالاتر از حد نرمال و نیز IgE اختصاصی علیه کلادوسپوریوم و آلترناریا در گروه‌های مختلف تفاوت‌هایی نشان داد، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. هم‌چنین مشخص شد اکثر افراد دارای IgE اختصاصی نسبت به کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا دارای IgE تام بالاتر از حد نرمال بود.

واژه‌های کلیدی: آسم، IgE تام، اسپرژیلوس، کلادوسپوریوم، آلترناریا، قارچ

مقدمه

و مرگ و میر ناشی از آسم در بسیاری از کشورها در حال افزایش است (2،1). این بیماری عوامل تحریکی متنوعی دارد و در $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{3}$ موارد، رد پای یک عامل آلرژن

آسم از جمله بیماری‌های ریوی است که علاوه بر درد و رنجی که برای بیماران دارد می‌تواند تهدید کننده زندگی بیماران نیز باشد. مطالعات نشان داده است شیوع

E این تحقیق طی شماره 48-82 در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.
* دکترای قارچ‌شناسی، عضو هیأت علمی (استاد یار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** کارشناس ارشد قارچ‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** عضو هیأت علمی (مربی) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** فوق تخصص ریه، عضو هیأت علمی (استاد یار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
+ * ساری: جاده کیلومتر 18 خزرآباد - ساختمان دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده بهداشت
**** دکترای قارچ‌شناسی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

***** دکترای آمار حیاتی، عضو هیأت علمی (استاد یار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

E تاریخ دریافت: 83/8/13 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 84/4/5 تاریخ تصویب: 84/8/25

قابل مشاهده است (3). دسته‌ای از این آلرژن‌ها که در این بیماری مورد توجه می‌باشند، اسپور قارچ‌های موجود در هوا می‌باشند (4). از دهه 1990 قارچ‌ها به عنوان یکی از آتروآلرژن‌های مهم شناسایی شده‌اند (5). حتی مطالعات نشان داده است در برخی نواحی، آلرژی و آسم ناشی از قارچ‌ها از اهمیت بیش‌تری نسبت به دانه‌گرده گیاهان برخوردار است (4). هر فرد روزانه 22000 بار تنفس می‌کند و تقریباً نزدیک به 15 کیلوگرم هوا نیاز دارد. در نتیجه تعداد زیادی از این اسپورها را استنشاق می‌کند (6) که در افراد حساس با ایجاد IgE می‌تواند منجر به واکنش‌های آلرژیک شود. از آنجائی که برخلاف بسیاری از آلرژن‌های دیگر، اجتناب از قارچ‌ها به جهت حضور همیشگی و همه‌جایی آنها تقریباً غیرممکن است حساسیت به قارچ‌ها می‌تواند به عنوان یکی از فاکتورهای ابتلا به آسم آلرژیک مورد توجه باشد.

نتایج مطالعه Katz و همکاران نشان داد که آلرژی نسبت به کپک‌های موجود در منازل در پیش‌بینی بروز علامت‌های آلرژیک ارزش کمی دارد (7). درحالی‌که در مطالعات دیگر (8،9)، اشاره شده است که تماس اسپور قارچ‌های موجود در هوای داخل و خارج منزل می‌تواند اثرات خطرناکی بر وضعیت تنفسی بیماران آسمی داشته باشد.

در مطالعه Ezeamuzie و همکاران، 21/3 درصد، 15/9 درصد و 14/6 درصد بیماران آسمی به ترتیب نسبت به اسپرژیلوس، کلادوسپوریوم و آلترناریا IgE اختصاصی در سرم داشتند و نتیجه‌گیری شد که آلرژی نسبت به قارچ‌ها می‌تواند یک عامل مهم برای تعیین شدت آسم باشد (10). Nolles و همکاران با سنجش میزان IgE اختصاصی علیه قارچ‌های ساپروفیت در 137 کودک اتوپیک، با روش Pharmacia Enzyme CAP نشان دادند که کودکان اتوپیک دارای IgE اختصاصی بالا

نسبت به آلترناریا، اسپرژیلوس و کلادوسپوریوم می‌باشند (11).

سقازاده و همکاران با انجام دات بلائینگ نشان دادند که 15/3 درصد افراد مبتلا به آسم نسبت به آلترناریا دارای IgE اختصاصی می‌باشند (12). هم‌چنین در مطالعه احمدی و همکاران 65/2 درصد بیماران مبتلا به آسم دارای آنتی بادی علیه اسپرژیلوس بودند (13). مطالعات قبلی محقق نشان داد که قارچ‌های کلادوسپوریوم، اسپرژیلوس و آلترناریا به عنوان قارچ‌های غالب موجود در هوای داخل و خارج منزل در شهر ساری می‌باشند (14، 15، 16). از آنجائی که قارچ‌های ذکر شده جزء شایع‌ترین آلرژن‌های فارچی موجود در هوا محسوب می‌شوند؛ لذا برای اولین بار در استان مازندران با بررسی IgE اختصاصی سرمی بیماران مبتلا به آسم نسبت به این قارچ‌ها سعی شده است اطلاعاتی در مورد نحوه پاسخ افراد مبتلا به آسم به قارچ‌های آلرژیک در اختیار متخصصین، به ویژه متخصصین آلرژی و ریه قرار گیرد.

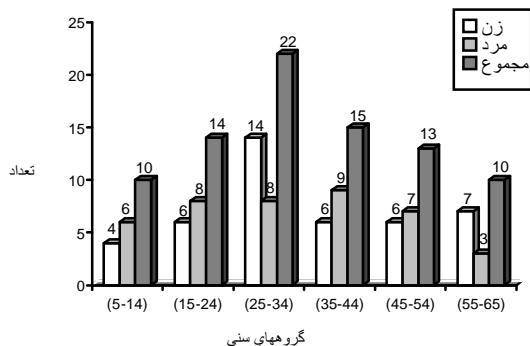
مواد و روش‌ها

انتخاب بیماران

84 نفر با نمونه برداری مستمر از میان بیماران مبتلا به آسم با معیارهای معرفی شده به وسیله هاریسون (3)، مراجعه‌کننده به بیمارستان امام (ره) (1382) شهر ساری انتخاب شدند.

ارزیابی سرم بیماران از نظر IgE تام و IgE اختصاصی

از بیماران انتخاب شده 10 میلی‌لیتر خون وریدی تهیه گردید، خون بلافاصله سانتریفوژ شده و سرم آن جدا شد و تا زمان آزمایش، در فریزر -80 درجه سانتیگراد نگهداری شد. نمونه‌های شدیداً همولیتیک و ایکتریک از مطالعه حذف شدند. جهت تعیین میزان IgE تام سرم



نمودار شماره 1: میزان فراوانی افراد مورد مطالعه مبتلا به آسم ساکن شهر ساری بر حسب سن و جنس، سال 1382

از 84 بیمار مورد مطالعه میزان IgE تام سرم 48 نفر (57/14 درصد) بیش‌تر از حد نرمال (188 IU/ml) بود. هرچند بیش‌ترین میزان IgE تام در گروه سنی 25-34 سال به دست آمد اما با مقایسه آماری در گروه‌های سنی متفاوت، ارتباط معنی داری بین آنها مشاهده نشد. جدول شماره 1 میزان IgE تام سرم بیماران را به تفکیک سن نشان می‌دهد. از نظر وجود IgE اختصاصی علیه قارچ‌های آسپرژیلوس نایجر یک مورد (1/2 درصد)، آلترناریا آلترناتا 17 مورد (20/2 درصد) و کلادوسپوریوم 16 مورد (19 درصد) مثبت بودند.

بیش‌ترین فراوانی IgE اختصاصی در سرم بیماران مورد مطالعه علیه آلترناریا آلترناتا بود. با وجود آن‌که در میان این گروه بیماران، بیشترین فراوانی در گروه سنی

بیماران از کیت‌های طراحی شده شرکت GENESIS با Lot No.17869 و براساس دستور شرکت سازنده استفاده گردید و برای تعیین میزان IgE اختصاصی نسبت به قارچ‌های آسپرژیلوس نایجر، کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا در سرم بیماران از کیت‌های طراحی شده به وسیله شرکت ALerCHEK Allergen specific human IgE و براساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده گردید و با استفاده از روش الیزا در پایان میزان جذب نوری (OD) در طول موج 450 نانومتر اندازه‌گیری شد. در تمامی نمونه‌ها یک چاهک به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد و جذب نوری خوانده شده ابتدا با کنترل منفی صفر گردید و جذب نوری بالاتر از آن به عنوان مثبت تلقی گردید و بر اساس استاندارد ارائه شده از سوی شرکت سازنده کیت نتایج ثبت گردید.

برای مقایسه نسبت‌های به دست آمده از آزمون‌های آماری کای دو (X²) و آزمون مقایسه دو نسبت Z استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مبتلا به آسم 28 سال با دامنه سنی 6 و 64 سال بود. 43 بیمار مونث و 41 بیمار مذکر بود. نمودار شماره 1 توزیع سنی و جنسی افراد مبتلا به آسم را به تفکیک نشان می‌دهد.

جدول شماره 1: طیف IgE تام اندازه‌گیری شده بر حسب گروه‌های سنی و جنس در بیماران مبتلا به آسم، شهر ساری، سال 1382

188<		144-188		100-144		100>		IgE تام (IU/ml) بر حسب سن (گروه‌های سنی (سال))
زن تعداد (درصد)	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	مرد تعداد (درصد)	
(13)3	(16)4	(0)0	(0)0	(0)0	(0)0	(10)1	(22/2)2	5-14
(21/7)5	(16)4	(0)0	(16/7)1	(0)0	(0)0	(10)1	(33/3)3	15-24
(30/4)7	(20)5	(83/3)5	(50)3	(25)1	(0)0	(10)1	(0)0	25-34
(17/4)4	(20)5	(16/7)1	(16/7)1	(0)0	(100)1	(10)1	(22/2)2	35-44
(13)3	(20)5	(0)0	(16/7)1	(25)1	(0)0	(22/2)2	(10)1	45-54

(4/4)1	(8)2	(0)0	(0)0	(50)2	(0)0	(40)4	(10)1	55 - 64
(100)23	(100)25	(100)6	(100)6	(100)4	(100)1	(100)10	(100)9	جمع

هم چنین 9 بیمار (10/7 درصد) هم زمان از نظر وجود IgE اختصاصی علیه کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا مثبت بودند. از میان 17 بیماری که از نظر IgE اختصاصی علیه آلترناریا آلترناتا مثبت بودند 12 مورد (70/6 درصد) دارای IgE تام بالاتر از حد نرمال بود. حال آنکه این میزان در مورد کلادوسپوریوم 14 مورد (87/5 درصد) بود.

34-25 سال بود اما آزمون آماری ارتباط معنی داری بین گروه های سنی و نیز دو جنس متفاوت نشان نداد. جدول شماره 2 میزان فراوانی IgE اختصاصی نسبت به آلترناریا آلترناتا و جدول شماره 3 میزان فراوانی IgE اختصاصی نسبت به کلادوسپوریوم را به تفکیک گروه های سنی نشان می دهد.

بحث

در واکنش های آلرژیک و در افراد حساس، تماس با آلرژن منجر به سنتز آنتی بادی IgE می شود. از آنجائی که قارچ هایی نظیر آسپرژیلوس نایجر، کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا براساس مطالعات انجام شده جزء شایع ترین قارچ های موجود در هوا در ایران و بسیاری از نقاط دنیا می باشند (15-18). لذا امکان برخورد مداوم و معرفی این آلرژن ها به سیستم ایمنی بدن به طور همیشگی وجود دارد و در صورت حساسیت افراد نسبت به این قارچ ها واکنش های حساسیتی می تواند به سمت بیماری هایی نظیر آسم پیش رود.

براساس نتایج تحقیق حاضر 57/1 درصد بیماران مبتلا به آسم IgE تام بالاتر از حد نرمال داشتند که مشابه مطالعه انجام شده در تهران با فراوانی به دست آمده 57/6 درصد بود (13). هم چنین ارتباط معنی داری بین حضور IgE تام بالاتر از حد نرمال با سن و جنس وجود نداشت. در حالی که در مطالعه Nolles و همکاران (12) ارتباط معنی داری بین سن و IgE تام گزارش شد. و حضور IgE تام بالاتر از حد نرمال به عنوان یکی از معیارهای آسم آلرژیک مورد توجه قرار گرفته است (3).

در مطالعه حاضر با استفاده از روش الیزا حضور آنتی بادی اختصاصی علیه آسپرژیلوس نایجر، کلادوسپوریوم و آلترناریا آلترناتا در سرم بیماران اثبات

جدول شماره 2: میزان فراوانی حضور IgE اختصاصی علیه آلترناریا آلترناتا در سرم افراد مبتلا به آسم شهر ساری بر اساس گروه های سنی و جنس، سال 1382

گروه های سنی (سال)	جنس		جمع
	زن تعداد(درصد)	مرد تعداد(درصد)	
5 - 14	2 (11/8)	2 (11/8)	4 (23/5)
15 - 24	1 (5/9)	1 (5/9)	2 (11/8)
25 - 34	3 (17/7)	3 (17/7)	6 (35/3)
35 - 44	2 (11/8)	0 (0)	2 (11/8)
45 - 54	0 (0)	2 (11/8)	2 (11/8)
55 - 64	0 (0)	1 (5/9)	1 (5/9)
جمع	8 (47/1)	9 (52/9)	17 (100)

جدول شماره 3: میزان فراوانی حضور IgE اختصاصی علیه کلادوسپوریوم در سرم افراد مبتلا به آسم ساکن شهر ساری بر اساس سن و جنس، سال 1382

گروه های سنی (سال)	جنس		جمع
	زن تعداد(درصد)	مرد تعداد(درصد)	
5 - 14	4 (25)	1 (6/2)	5 (31/2)
15 - 24	2 (12/5)	0 (0)	2 (12/5)
25 - 34	3 (18/8)	1 (6/2)	4 (24/12)
35 - 44	3 (18/8)	0 (0)	3 (18/8)
45 - 54	0 (0)	3 (18/8)	3 (18/8)
55 - 64	0 (0)	1 (6/2)	1 (6/2)
جمع	10 (62/5)	6 (37/5)	17 (100)

مانند یک ریسک فاکتور شانس ابتلا به آسم را افزایش می‌دهد (9، 11، 18، 20، 21).

بر اساس نتایج به دست آمده هرچند رابطه معنی داری بین سن و IgE اختصاصی علیه کلادوسپوریوم و آلترناریا مشاهده نشد اما بالاتر بودن نسبی این فراوانی در گروه سنی 14-5 سال و بیان این استنتاج در مطالعه Nolles و همکاران (11) و مطالعه انجام شده در کویت (10) بیانگر حساسیت بیش‌تر کودکان به انواع آئروآلرژن‌ها می‌باشد و ضرورت می‌یابد در مطالعات آینده تعداد نمونه‌ها از سنین مختلف بیش‌تر باشد تا بتوان استنتاج دقیق‌تری در خصوص ارتباط سن و IgE اختصاصی علیه قارچ‌ها به دست آورد.

وضعیت اقلیمی استان مازندران به جهت رطوبت و درجه حرارت برای رشد انواع قارچ‌ها مناسب می‌باشد و از همین رو امکان برخورد افراد حساس با این آئرو آلرژن‌ها به نحو مناسبی فراهم بوده، بروز بیماری‌های آلرژیک در آنها تسهیل می‌گردد. با توجه به شناسایی IgE اختصاصی در بیماران مبتلا به آسم علیه قارچ‌های آلرژن همچون آلترناریا و کلادوسپوریوم در این مطالعه، در خصوص نقش قارچ‌ها در ایجاد بیماری‌های آلرژیک در منطقه، بررسی‌های دقیق‌تر و بیش‌تر در این خصوص نیاز می‌باشد.

سپاسگزاری

از کلیه بیماران به جهت همکاری با محقق و نیز از کلیه همکاران حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر همراهی و زحمات‌شان تشکر و قدردانی می‌شود.

شد. نتایج نشان داد بیش‌ترین فراوانی IgE اختصاصی در سرم بیماران مورد مطالعه علیه آلترناریا آلترناتا بود که در مقایسه با مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورها تشابهات و تفاوت‌هایی مشاهده می‌شود؛ در مطالعه احمدی و همکاران در تهران 65/2 درصد بیماران دارای آنتی‌بادی IgE اختصاصی در مقادیر متفاوت (بر حسب cut off) علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس بودند (13). در مطالعه سقازاده و همکاران با روش دات بلاتینگ این میزان در مورد آلترناریا آلترناتا 52/3 درصد بود (12). این تفاوت احتمالاً می‌تواند ناشی از روش به کار رفته در دوبررسی اخیر و یا وضعیت اقلیمی و نحوه زندگی بیماران باشد. آسپرژیلوس فومیگاتوس قارچی گرما دوست بوده و معمولاً در داخل فضاها سر بسته مشاهده می‌شود. مطالعات نشان داده است که در شهرهای مدرن 90 درصد وقت افراد در فضاها سر بسته می‌گذرد (19). حال آن‌که کلادوسپوریوم قارچی است که معمولاً منشاء خارج از خانه دارد. از این رو نحوه برخورد افراد حساس با این قارچ‌ها در اقلیم و نحوه زندگی متفاوت می‌تواند متغیر باشد.

در مطالعه انجام شده در کویت که شرایط آب و هوایی گرم دارد نیز بیش‌ترین میزان IgE اختصاصی در بیماران مبتلا به آسم علیه آسپرژیلوس گزارش شده است (10). بر خلاف آن مطالعات در مناطق سرد نشان داده است که نقش قارچ‌های موجود در هوا نظیر آلترناریا، آسپرژیلوس و کلادوسپوریوم در آسم بسیار ناچیز است (19). به هر حال مطالعات نشان می‌دهد که اسپور قارچ‌هایی مانند آلترناریا، آسپرژیلوس و کلادوسپوریوم ارتباط نزدیکی با بیماری آسم دارند و

فهرست منابع

1. Burney P. Asthma death in England and Wales, 1931-85: Evidence for a true

increase in asthma mortality. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 316.

2. Mao Y, Sencio R, Morrison H, Mac William L, Davies J, Wingle D. Increase rates of illness and death from asthma in Canada. *Can Med Assoc J.* 1987; 137:620.
3. Harrison A, Rondolph T. Farrison's Principles of internal medicine. 15th ed. 2001; 2: 1456.
4. Beatriz EG, Comtois P, Borrego PC. Fungal content of air samples from some asthmatic children homes in Mexico City. *Aearobiologia* 1995; 11: 95.
5. Feindberg SM. Mold allergy, its importance in asthma and hay fever. *Med J.* 1935; 34: 254.
6. محسنی انوشیروان، ززولی محمدعلی و بذرافشان ادریس. *اصول آلودگی هوا*. چاپ اول ساری انتشارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بهداشتی مازندران. سال 1383، ص 1.
7. Katz Y, Verleger H, Barr J, Rachmiel M, Kiviti S, Kuttin ES. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin Exp Allergy*, 1999 Feb; 29: 168-92.
8. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, Matteucci RM, Anderson PR et al. The effect of outdoor fungal spore concentrations on daily asthma severity. *Environ Health Perspect*, 1997 Jun; 105: 622-35.
9. Dharnage S, Baily M, Raven J, Abeyawickrama K, Cao D, Guest D, et al. Moldy houses influence symptoms of asthma among atopic individuals. *Clin Exp Allergy*, 2002 May; 32: 714-20.
10. Ezeamuzie CI, Al-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Dowaisan A, Thomson MS, Georgi J. IgE mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Int Allergy Immunol* 2001 Apr; 121: 300-7.
11. Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin Exp Allergy*, 2001 Oct; 31: 1564-70.
12. سقازاده مژگان، خسروی علیرضا. شناسایی IgE اختصاصی ضد آلتر ناریا آلتر ناتا در بیماران آسمی با استفاده از تکنیک ایمونوبلاتینگ، چهارمین همایش سراسری انکلسناسی، بیماری‌های انگلی ایران- مشهد 24-12 مهر ماه 1382.
13. احمدی کاظم، اصلانی جعفر، کجویی رضا. تعیین میزان IgE سرمی علیه اسپریلوس به روش الیزا. *مجله پزشکی کوثر*، زمستان 82، 8(4): 261-66.
14. هدایتی محمدتقی و محمدپور رضاعلی. بررسی قارچ‌های آلوده کننده هوا و وسایل اتاق‌های عمل بیمارستان‌های استان مازندران. *مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان* 1378، شماره 29 و 30، ص 56.
15. نزاکنی لیلی و هدایتی محمدتقی. بررسی آلودگی هوای شهر ساری از نظر اسپورهای قارچی، پایان‌نامه، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی مازندران، 1378.

16. عقیلی رضا، هدایتی محمدتقی، شکوهی طاهره. فلور قارچی هوای استنشاقی میدین شهر ساری در ماه‌های زمستان 77 خلاصه مقالات چهارمین همایش سراسری اتکل‌شناسی و بیماری‌های اتکلی ایران - مشهد 24-12 مهرماه 1382.
17. Menezes EA, Trndade EC, Costa MM, Freire CC, Cavalcante MS, Cunha FA. Airborne fungi isolated from Fortaleza city, state of Ceara, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004 May-Jun; 46(3): 133-7.
18. Lin RY, Williams KD. Hypersensitivity to molds in New York City in adult who have asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2003 Jan-Feb; 24: 13-18.
19. Cordasco E. *Environment respiratory diseases*. 1st ed. New York: Van No Strand Reinhold 1995: 145.
20. Rejula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, et al. IgE mediated allergy to fungal allergens in Finland with special refrence to Alternaria alternata and Cladosporium herbarum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 Sep; 91: 280-7.
21. Dill I, Niggermann B. Domestic fungal viable propagules and sensitization in children with IgE mediated allergic disease. *Pediater Allergy Immonol* 1996 Aug; 7: 151-5.