

# HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİLERİ

Pınar ERGÜN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

## Hastalık ismi ve sinonimi

Hipersensitivite pnömonisi (HP) - Ekstresek alerjik alveolit (EAA)

## GİRİŞ

Hipersensitivite pnömonisi önceden duyarlanılan organik veya düşük molekül ağırlıklı kimyasal antijenin tekrarlayan inhalasyonu sonucu gelişen, interstisyum, bronşiyol ve alveolerin tutulduğu, granüloamatöz inflamasyonla karakterize interstisyel akciğer hastalığıdır. Nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, çalışmalar sarkoidoz ve idyopatik pulmoner fibrozdan sonra en sık rastlanan interstisyel akciğer hastalığı olduğunu ortaya koymuştur<sup>(1,2)</sup>.

Klasik olarak akut, subakut ve kronik formlara ayrılmasına karşın klinik evreler benzer özellikler gösterebilmektedir. HP tanısı genellikle uygun ortamda gelişen nonspesifik klinik semptomlar, akciğer grafilerinde interstisyel patern, serumda presipitan antikor(Ab), bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfositik alveolit ve/veya akciğer biopsilerinde granüloamatöz inflamasyonun saptanmasına dayanır<sup>(1,3)</sup>.

## Etyoloji

Geniş bir antijen spektrumu hastalığı tetikleyebilir. HP'ne neden olan beş büyük kategori; bakteri, mantar, mikobakteriler, hayvansal proteinler ve düşük molekül ağırlıklı kimyasalların neden olduğu hastalık prototipleri Tablo 1'de verilmiştir<sup>(3)</sup>. HP'ne neden olan etmenler her zaman tek bir antijen özelliğinde olmayıp, kompleks karışım özelliğinde olabilmektedir. Nadir olmakla birlikte antraks aşısını takiben gelişen bir HP olgusu tanımlanmıştır<sup>(4)</sup>. Artan sayıda farmakolojik ajanın akciğerlerde hipersensitivite reaksiyonuna neden olduğu gösterilmiş olmakla birlikte patogenetik mekanizmalar farklı olduğundan, ilaç reaksiyonlarının HP olarak kabul edilmemesi gerektiği bildirilmektedir<sup>(5)</sup>.

**Tablo 1:** Major antijen sınıflandırmasına göre HP prototipleri<sup>(3)</sup>

Antijen sınıfları	Spesifik antijen	Hastalık
Bakteri	Saccharopolyspora rectivirgula	Çiftçi akciğeri
Mantar	Trichosporon cutaneum	Yaz-tipi HP
Mikobakteri	Mycobacterium avium intracellulare	Nemlendirici Akciğeri
Protein	Güvercin serumu ( IgA)	Güvercin besleyenlerin hastalığı
Kimyasal ajan	Diphenylmethane diisocyanate (MDI)	MDI HP

## Epidemiyoloji

Hipersensitivite pnömonisinin insidansı bir çok interstisyel akciğer hastalığında olduğu gibi net olarak bilinmemektedir. Topluma dayalı bir çalışmada interstisyel akciğer hastalığı yıllık insidansı 30:100 000 ve bu olguların içinde HP'li olguların oranı %2'den az olarak saptanmıştır<sup>(6)</sup>. HP prevalansındaki farklılıklar inhale edilen antijenin tipi, yoğunluğu, inhalasyon sıklığı ve süresinin yanı sıra çiftçi akciğerinde olduğu gibi net tanımlanmaların olmamasından kaynaklanmaktadır<sup>(5,7)</sup>. Tüm bu kısıtlamalara karşın çiftçi akciğeri prevalansı %0.5-3 olup, güvercin besleyenlerin de %0.5-21'inde hastalık görülmektedir<sup>(8-10)</sup>.

Kimyasal ajanlarla etkileşim sonucu gelişen HP'de prevalansla ilgili az sayıda veriye ulaşmak mümkündür. Özel provakasyon testlerinin kullanıldığı bir çalışmada diphenylmethane diisocyanate (MDI) maruz kalan 167 işçiden 8'inde (%4.7) HP geliştiği gösterilirken bu 8 olgudan sadece birinin sürekli olarak MDI kaynağının yanında çalıştığı, diğer olguların ise intermittant olarak etkenle karşılaşmalarına rağmen hastalığın geliştiği ortaya konmuştur<sup>(11)</sup>. Mantar yetiştiricilerinde solunumsal morbiditenin araştırıldığı bir çalışmada ağır maruziyeti olan %20 olguda mantar yetiştiricisi akciğeri ile ilgili semptomların olduğu görülmüş<sup>(12)</sup>.

## Mesleksel ve Çevresel Etmenler

Akut semptomların sıklıkla yoğun ve intermittant antijen

temasına ve kronik formun da daha düşük düzeyde ve uzun süreli etkilenime bağlı olduğu kabul edilse de çevresel temas verilerinin yetersiz olması nedeniyle sözü edilen doz-cevap ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu ilişkinin anlaşılmasını güçleştiren bir başka faktör de çevresel ajanla teması takiben HP'nin ilk semptomlarının ortaya çıkması için geçen sürenin (latent dönem) birkaç hafta ile yıllar arasında değişebilmesidir. Çevresel risk faktörlerinde; antijen konsantrasyonu, semptomlar ortaya çıkmadan önce etkenle temas süresi, sıklığı, partikül büyüklüğü, antijenin çözünürlüğü, maske kullanılıp kullanılmadığı, işleyişteki farklılıklar, prevalansı olduğu kadar hastalığın ortaya çıkışını ve şiddetini de etkilemektedir. Çiftçi akciğeri en sık kışın ilerleyen döneminde depolanan samanın yoğun yağış ve kış koşulları nedeniyle nemli ortamda hayvanların beslenmesi amacıyla kullanıldığı dönemlerde gelişir. Çünkü, saman nemlenmiş ve mikrobiyal proliferasyon için uygun ortam oluşturmuştur. Japonya'da görülen yaz tipi HP tekrarlayan mevsimsel semptomlar, aile içi olguların varlığı ve Trichosporon'la kontamine olmuş saman, çürümüş odunla karşılaşma sonucu semptomların ortaya çıkması ile karakterizedir<sup>(1,13)</sup>. Kuş yetiştiricisi akciğeri genellikle yaz sonunda veya sonbaharda güvercinlerin tüy dökme sezonunda görülür. Dolayısıyla HP insidansının hem mevsimsel hem de coğrafik özelliklere bağlı olarak değiştiğini söylemek mümkündür.

Avian antijeninin neden olduğu HP'de dolaylı ya da önemsiz sayılabilecek düzeydeki antijen teması risk oluşturabilmektedir. Hastalığın etkene maruz kalan kişinin kıyafetleriyle temasla ya da güvercinlerin kaldığı odaya bitişik yaşayan eşlerde de gelişebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular avian antijenlerinin immunolojik akciğer hastalığı gelişiminde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir<sup>(14)</sup>.

### Konağa ait faktörler

Hipersensitivite pnömonisi ile ilişkisi gösterilmiş çevresel Ag'lere maruz kalmaları ve serumda Ab pozitifliği ve / veya BAL'da lenfositoz saptanmasına karşın olguların çok azında hastalık belirgin hale gelmektedir. Tüm bunlar inhale edilen antijene yanıtın bireysel duyarlılıkla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. İnsan lökosit antijen haplotipleri ile yapılan ilk çalışmalarda HP için özel bir HLA lokusu tanımlanmamış olmakla birlikte yeni çalışmalarda TNF- $\alpha$  polimorfizminin çiftçi akciğeri ve kuş besleyenlerin akciğerine genetik yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir<sup>(15,16)</sup>.

Nedeni bilinmemekle birlikte HP'i sigara içmeyenlerde daha sık görülmektedir<sup>(17)</sup>. HP yeni doğanlarda ve çocuklarda da görülebilen bir hastalıktır. Stiehm ve arkadaşları çocuklarda akut formdan çok subakut ve kronik hastalık formlarının daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir<sup>(18)</sup>.

### İmmünpatogenez

Çok zengin bir literatür bilgisi olmasına karşın HP'nin immünopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık gelişimi için; 1)Tekrarlayan antijen teması ,2)Konağın antijenle immünolojik duyarlanması ve 3) Akciğerlerde immün aracılı hasar gereklidir.

İmmün inflamasyonun özellikleri ise, lenfositik alveolit, granümatöz pnömoni ve bazı olgularda fibrosiz gelişimidir. Bu inflamatuvar özelliklerin gelişiminden inhale edilen antijene karşı gelişen immün kompleks aracılı, hormonal ve daha da önemlisi hücre aracılı veya gecikmiş tipte immün reaksiyon sorumludur. Hücresel ve hormonal reaksiyonlar aynı anda veya hastalığın değişik evrelerinde etkili olur<sup>(19)</sup>.

BAL incelemelerini kullanan çalışmalarda antijen temasından sonraki ilk 48 saat içinde hava yollarında immün komplekslerin, alternatif kompleman yolağı ya da endoksinlerin tetiklediği nötrofilik bir inflamasyonun hakim olduğu birkaç gün sonra ise lokal immün yanıtın T-lenfositlerin predominant olduğu alveolite doğru kaydığı gösterilmiştir<sup>(20-22)</sup>.

Akciğerde artmış T hücre sayısından periferden akciğere hücre akümülyasyonu, insitu lenfosit proliferasyonu ve akciğerlerde lenfosit apoptozunun azalması sorumludur<sup>(23)</sup>.

Antijen temasından sonra BAL'de mast hücre sayısı artmıştır ve temasın kesilmesinden sonra 1-3 ay arasında normale döner. Mast hücreleri HP'de fibrozis gelişiminden sorumludur<sup>(24)</sup>. BAL'da hafif düzeyde de olsa (%8-10) nötrofil persistansı ve/veya akciğerlerde nötrofilik inflamasyon subakut veya kronik HP'li olgularda fibrozis gelişimi için risk oluşturmaktadır<sup>(25,26)</sup>. Semptomatik HP'li olguların BAL'de lenfosit alt grupları incelendiğinde aktive T- lenfositlerin ağırlıklı olarak da süpresif ve sitotoksik CD8 T-lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. CD4/CD8 oranı genellikle 1'in altındadır. Ancak yapılan çalışmalarda bu oranların oldukça fazla değişim gösterdiği, olguların bazılarında CD4 T-lenfosit sayısının normal yada artmış olduğu bildirilmektedir. CD4/CD8 oranlarındaki değişim nedeni net olarak gösterilmemiş olmakla birlikte HP'nin değişik formları ya da son antijen temasının zamanlaması BAL'deki hücre fenotip farklılığından sorumlu tutulmaktadır<sup>(27,28)</sup>. CD4 T-lenfositlerin baskın olduğu BAL sonuçları daha çok fibrotik dönemdeki HP'li olgularda tanımlanmıştır<sup>(30)</sup>. Sigara içiminin de hücre fenotipi etkilediği bilinmektedir<sup>(1)</sup>.

Hayvan modelleri HP'de hücre aracılı immünitenin önemli olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmalarda IFN- $\gamma$  nin HP'de granülom formasyonundan sorumlu olduğu ve salınımını kodlayan gende delesyon varlığında granülom oluşumunun azaldığı gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Hayvan deneyleri S.rectivirgula ve Sendai virüsleriyle tekrarlayan viral enfeksiyonların konağın duyarlılığını etkileyerek HP gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

### Hipersensitivite Pnömonisinin Sınıflandırılması

HP sınıflandırılmadaki karışıklıklara rağmen klinik olarak akut, subakut ve kronik forma ayrılmaktadır<sup>(33)</sup>. Akut formda ateş, üşüme, terleme, miyalji, baş ağrısı ve bulantı gibi grip benzeri semptomlar Ag ile temastan 2-9 saat sonra ortaya çıkar. Semptomlar en yoğun ilk 6-24 saatlik dönemde yaşanır, saatler-günler sonra sona erer. Öksürük ve dispne gibi solunum sistemi semptomları üç grupta da görülebilir de, akut dönemde sık rastlanan semptomlar değildir. Hemoptizi nadiren görülür. Subakut form günler ya da haftalar içinde öksürük ve dispne ile kendini gösterir. Dispne ve siyanoz derinleşerek hospitalizasyon gerekliliği oluşabilir. Kronik form aylar içinde öksürükte artış ve efor dispnesiyle kendini gösterir. Halsizlik ve kilo kaybı bu formda görülebilecek diğer semptomlardır. Tek bir hastalığın farklı görünüşleri olmakla birlikte HP'nin klinik formlarının ayırımı güçtür. Bu güçlük temas edilen antijenden çok antijen tipi ile ilgilidir. Çiftçi akciğerindeki (akut HP'nin prototipi) klinik bulgular güvercin ya da kuş besleyicilerin hastalığı (sırasıyla subakut ve kronik HP'ye örnek) ile belirgin benzerlikler gösterirken kronik HP aktif ve progressif özellik de gösterebilmektedir<sup>(34)</sup>. Diğer bir sınıflama hastalık progresyonunu esas alan (akut intermittant, akut progressif, kronik progressif, kronik retrospektif değerlendirmeye dayanan bir sınıflamadır<sup>(35,36)</sup>. Lacasse ve ark ise pratik olabilecek bir sınıflamayı önermiş olup, buna göre HP'li olgular aktif ya da rezidüel hastalığı olanlar şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Rezidüel hastalık olarak amfizem ve sekel fibrotik değişikliklerin izlendiği ve aktif HP için tipik olan alveoler lenfositozun olmadığı form tanımlanmaktadır<sup>(37)</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

HP şüphesi olan tüm olgularda yapılması gereken tanısal işlemler: 1) Ayrıntılı anamnez (meslek ve hobiler) 2) Fizik muayene 3) YRBT (PA akciğer grafisi normal ise) 4) Solunum fonksiyon testleri (akciğer volümleri, pre-post bronkodilatatör spirometre, DLCO) 5) Fiberoptik bronkoskopi (BAL, transbronşiyal biopsi, mikrobiyolojik inceleme için özel boya ve kültürler)<sup>(1,3,5)</sup>.

### Tanı Kriterleri

HP tanısında birçok kriter önerilmekle birlikte hiç birinin doğruluk /güvenirlik çalışması yapılmamıştır. Son yayınlanan rehberlerde bazı major ve minor kriterler tanımlanmış ve HP tanısı için dört major ve en az dört minor kriterin varlığı ön görülmüştür<sup>(1,5)</sup>.

Major kriterler: 1) Antijen temasını izleyen saatler içerisinde

ortaya çıkan HP ile uyumlu semptomlar, 2) Antijenle temas öyküsü, çevresel inceleme, serumda presipitan antikor ve/veya BAL'da antikor varlığı, 3) HP ile uyumlu PA akciğer grafisi veya YRBT bulguları, 4) BAL'da lenfositoz, 5) Biyopsi örneklerinde HP ile uyumlu bulgular, 6) Pozitif doğal provokasyon testi.

Minor kriterler: 1) Bazallerde ince raller, 2) DLCO'da azalma, 3) Egzersiz veya istirahatte hipoksemi varlığı.

Lacasse ve arkadaşları HP tanısında klinik tanı kriterlerinin kullanılması durumundaki tanı olasılığı ve ileri tanısal yöntemlere olan gereksinimi inceledikleri çalışmalarında aktif HP'nin göstergesi olarak 6 önemli klinik özellik olduğunu vurgulamışlardır (Tablo II). Klinik verilere dayalı tanısal yaklaşım modelinde tekrarlayan solunum semptomları olan bir çiftçide fizik muayenede inspiratuvar ince raller ve serumda presipitan antikor pozitifliği durumunda HP tanı olasılığı %81 olarak verilmiştir. Progresif nefes darlığı ve inspiratuvar ince rallerin tek kriter olduğu bir çiftçide HP tanı olasılığının %1'den az olduğu, böyle bir olguda ileri tetkik gerekliliği vurgulanmaktadır. BAL'da alveoler lenfositoz ve/veya YRBT'de bilateral buzlu cam opasiteleri saptanmışsa, HP tanısının açık akciğer biopsisi olmaksızın konulabileceği ileri sürülmektedir. Son sayılan özelliklerin olmaması durumunda ise HP'nin güvenle ekarte edilebileceği ve diğer tanı olasılıklarının araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(3)</sup>.

**Tablo II:** Hipersensitivite pnömonisinde önemli belirleyiciler<sup>(3)</sup>.

Değişkenler	Odds ratio	Güven aralığı (95%)
Bilinen antijenle temas	38.8	11.6-129.6
Presipitan Ab (+)	5.3	2.7-10.4
Tekrarlayan semptom varlığı	3.3	1.5-7.5
Inspiratuvar raller	4.5	1.8-11.7
Temasdan 4-6 saat sonra semptom(+)	7.2	1.8-28.6
Kilo kaybı	2.0	1.0-3.9

### Görüntüleme Yöntemleri

#### Akciğer Grafileri

HP'yi düşündüren klinik özelliklere sahip bir olguda ilk tanısal yaklaşım akciğer grafilerinin incelenmesidir. PA akciğer grafileri HP'yi ekarte ettiremez, ancak olası diğer hastalıkların dışlanmasında yol göstericidir. Akut HP'de beklenen radyolojik bulgular buzlu cam, nodüler ve/veya yamalı opasitelerdir (38,39). İnfiltrasyonlar difüz dağılım özelliği göstermekle birlikte, subakut formda alt zon predominansı izlenir. Bulguların hemen hiçbiri HP'ye özel olmayıp, akut formda olguların %20'sinde PA akciğer grafisi normal olabilir<sup>(40)</sup>.

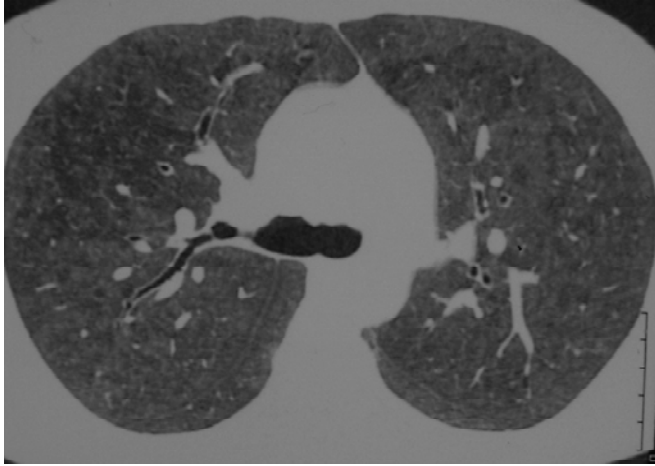
#### Bilgisayarlı Tomografi

YRBT'nin HP'deki anormallikleri saptamada PA akciğer grafisine göre daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir

(1,3,5). Tablo III'de hastalık evresine göre YRBT'de izlenebilecek bulguları inceleyen yayınlardan bazıları derlenmiştir. Tanımlanan paternler özgül olmamakla birlikte YRBT'de izlenmeleri durumunda ayırıcı tanıda HP'nin de akılda bulunmasını gerektirir. Örneğin buzlu cam görünümü deskumatif interstisyel pnömoni, Pneumocystis carinii pnömonisi, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, bronkoalveoler karsinom, alveoler proteinoz ve alveoler hemoraji de dahil farklı birçok hastalıkta saptanabilen bir paterndir. Aksine, buzlu cam opasitesi sınırları net tanımlanamayan sentrilobüler mikronodüller ve mozaik perfüzyon veya ekspiratuar hava hapsi ile birlikte olduğunda HP tanısını kuvvetle desteklemekle birlikte nadir görülen bir durumdur<sup>(3)</sup>. Resim 1'de buzlu cam görünümleri ile birlikte sentrilobüler mikronodüllerin izlendiği Çiftçi akciğeri tanısı alan olguya ait YRBT kesiti verilmiştir.

**Tablo III:** Hipersensitivite pnömonisinde YRBT bulguları<sup>(3)</sup>.

	Akut Form	Subakut Form	Kronik Form
Sentri lobüler nodüller	-	++	++
Buzlu cam görünümü	++	++	+
Konsolidasyon	+	-	-
Mozaik perfüzyon	-	++	++
Hava Hapsi	-	+	+
Headcheese belirtisi	-	++	-
Fibrozis bulguları	-	-	++



**Resim 1:** Çiftçi akciğeri tanısı alan bir hastanın multipl sentri lobüler nodüller ve buzlu cam görünümünün izlendiği YRBT kesiti

### Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesini göstermekle birlikte tedavinin yönlendirilmesinde de önemlidir. SFT HP'nin diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımında belirleyici değildir<sup>(37)</sup>. Akut HP'de tipik olarak restriktif solunum bozukluğu paterni ve DLCO'da azalma izlenir. Kronik hastalıkta patern restriktif olabilir fakat çiftçi akciğerinde amfizemden kaynaklanan obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğu paterni de sıklıkla eşlik eder<sup>(41)</sup>.

### Spesifik Antikorlar

Serumda spesifik antikor pozitifliğinin duyarlılık ve özgüllüğünün incelendiği çalışmalarda kontrol gruplarının sağlıklı bireylerden oluşturulması HP tanısındaki kullanımlarını sınırlamaktadır. Serumda pozitif antikor varlığı tek başına HP tanısı koyduramayacağı gibi antikorların negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Asemptomatik birçok çiftçide (%10) ve güvercin besleyenlerde (%40) serumda antikor pozitifliği saptanmakla birlikte HP tanılı birçok olguda serum antikorları pozitifdir<sup>(42,43)</sup>. 'Sorumlu antijene karşı spesifik antikor yokluğunda HP gelişebilir mi?' sorusunda yanıt net değildir. Yanlış negatif sonuçlardan antijen uygunsuzluğunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çelişkilere karşın özgül antikor incelemelerinin sonuçları tanıyı destekleyici veriler olarak kullanılabilir. Test için kullanılabilen uygun antijenler arasında Güvercin ve Parakeetsera, Kumru tüyü antijeni, Aspergillus sp, Penicillium, Saccharopolispora rectivirgula, ve Thermoactinomyces viridans sayılabilir<sup>(44)</sup>. Bu antijenlerin bir çoğu güvercin besleyenlerin hastalığı, kuş yetiştiricilerinin hastalığı, nemlendirici akciğeri gibi birçok HP'li olguyu kapsamaktadır. Test edilecek antijenlerin seçiminde lokal antijen prevalansı göz önünde bulundurulmalıdır<sup>(3)</sup>.

### Provokasyon Testi

HP tanısında laboratuvar bazlı bronş provokasyon testlerinin standardize antijen eksikliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır. İş yerinde şüpheli ajanla spesifik provokasyon testinin kontrollü olarak uygulanabileceğini bildiren çalışmalara karşın, hem inhalasyon protokolleri, hem de pozitif yanıtı tanımlayan kriterler standardizasyondan yoksundur<sup>(45)</sup>. Sonuç olarak HP şüphesi olan olgularda bronş provokasyon testlerinin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

### BAL

BAL HP'li olgularda alveolitin tanımlanmasında duyarlı bir yöntemdir. Eozinofili veya nötrofili olmaksızın, lavajda belirgin lenfositoz (%30-70) tipik olmakla birlikte CD8 lenfosit predominansı her zaman görülmez<sup>(1,3,5)</sup>. BAL'da normal lenfosit sayısı aktif hastalığı ekarte dışılsa da, rezidüel hastalığı ekarte ettirmez. Alveoler lenfositoz her zaman tanısız değildir, etkene maruz kalıp asemptomatik olguların BAL'da da lenfositoz saptanabildiği ve olguların yirmi yıllık takiplerinde sublinik HP varlığının gösterilemediğini bildiren çalışma sonuçlarına ulaşmak mümkündür<sup>(46,47)</sup>. Ayrıca sarkoidoz, kollajen vasküler hastalığa bağlı pnömoni, silikoz, BOOP ve ilaca bağlı pnömoni, HIV ilişkili pnömoni gibi birçok durumda alveoler lenfositoz saptanabilir. Nedeni bilinmeyen interstisyel akciğer hastalığı olan bir olguda özellikle lenfositozun hakim olduğu BAL incelemesi klinisyeni

HP tanısına yönlendirebilir<sup>(46,47)</sup>. Serum presipitanları ve provokasyon testlerinde olduğu gibi BAL tekniğinde de standardizasyon boşluğu vardır. Lenfosit subgrupları özellikle de CD4/CD8 oran ve aktivasyonunun HP'nin sarkoidozdan ayırımında önemli olduğunu gösteren çalışmalara karşın günümüzde HP'de de sarkoidozda olduğu gibi yüksek CD4/CD8 oranları saptanabilmektedir<sup>(49)</sup>. Yine de düşük oranların sarkoidozdan çok HP tanısını desteklediği kabul edilmektedir. BAL'daki hücre profili, son antijen teması ile BAL'in alınması arasında geçen süreyle ilişkilidir. Provokasyondan hemen sonra (<24 saat), lenfosit, nötrofil mast hücreleri ve plazma hücreleri artmaktadır. Antijenle temastan 2-7 gün sonra mononükleer hücrelerin oranında azalma olmakla birlikte bu tablo benzer bir şekilde devam etmektedir. 1 hafta ya da 1-2 ay sonra normale dönme eğilimi olsa da lenfosit düzeyleri yüksek kalmaktadır. HP'de BAL'da IgG, M, A yüksekliği görülebilir<sup>(48)</sup>. Sonuç olarak, BAL kesin HP tanısı koydurmamakla birlikte interstisyel pulmoner fibroz ve sarkoidoz gibi hastalıklardan ayırırda yardımcı olmaktadır.

### Akciğer Biyopsisi

HP'nin histopatolojik özellikleri iyi tanımlanmıştır. Akut evrede interstisyel lenfositik inflamasyon, fibrozis, ödem, nonkazeifiye granülomlar, bronşiyolitiss obliterans saptanabilen histopatolojik özelliklerdir<sup>(50-52)</sup>. Alveoler boşluklarda köpüksü sitoplazmalı makrofajlar görülebilir. Kronik evrede kontraksiyon olmaksızın fibrozis gelişimi predominant bir özelliktir. Kronik HP'de nekropsi incelemelerinde amfizem saptanabilirken, günümüzde geç dönem komplikasyon olarak kabul edilmektedir<sup>(53)</sup>.

#### a. Transbronşiyal biyopsi

Transbronşiyal biyopsinin çiftçi akciğerindeki tanı değeri sınırlı olmakla birlikte, CT de saptanan lezyonlardan alınan (6-10 örnek)biyopsi örneklerinde tanı olasılığı artar<sup>(5,54)</sup>.

#### b. Açık akciğer biyopsisi

Açık akciğer biyopsisi kesin tanı için yeterli klinik kriterin olmadığı ya da farklı tedavi yaklaşımları gerektiren olası hastalıkların ekarte edilemediği durumlarda önerilmektedir<sup>(1,55)</sup>. Sonuçlar heterojen olmakla birlikte, tanı değeri %34-100, tedaviyi yönlendirme oranları ise %46-75 arasında değişmektedir<sup>(56)</sup>. Bu heterojeniteden açık akciğer biyopsisine aday olguların seçimindeki kriterlerin farklı olması, farklı hastalık dönemlerinde uygulanması, patolojik yorum farklılığı gibi nedenler sorumlu olabilir. Biyopsi örneklerinde granülomların histolojik görünümüleri sarkoidoz gibi bazı hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden klinik korelasyon yoksa tanı için yeterli olmamaktadır<sup>(5,57)</sup>.

### Ayırıcı Tanı

HP ayırıcı tanısı oldukça geniş bir hastalık grubunu kapsar. İnhalasyon ateşi yapan hastalıklar, granülomatöz hastalıklar, granülom-vaskülit sendromları, nörolojik hastalıklar, infeksiyonlar ve fibrozisle seyreden hastalıklar akla gelmelidir<sup>(1,3,5)</sup>. HP ayırıcı tanısı Tablo IV'da görülmektedir.

**Tablo IV:** Hipersensitivite pnömonisinin ayırıcı tanısı<sup>(1,3,5)</sup>.

İnhalasyon ateşi	İmmunolojik hastalıklar
Nemlendirici ateşi	Broşiyal Astım
Organik toz toksik sendromu	Kollajen doku hastalıkları
Metal dumanı ateşi	Alerjik bronkopulmoner Aspergilloz
Pontiak ateşi	Eozinofilik pnömoni
Granülomatöz hastalıklar	İnfeksiyonlar
Sarkoidoz	Virus ve mikoplazma pnömonileri
Berilyoz	Psittakoz
İlaça bağlı pnömonitis	Mantar infeksiyonları
Granülom-vaskülit sendromları	Mikobakteriyel infeksiyonlar
Wegener granülomatozu	Fibrozisle seyreden hastalıklar
Eozinofilik granülom	İdyopatik pulmoner fibroz
	Broşiyolitiss obliterans
	Organik toz sendromları

### Tedavi Yaklaşımları

HP akciğerlerin hiper immün reaksiyonu olduğundan en önemli tedavi yaklaşımı antijen temasının kesilmesidir. Medikal tedavide sistemik steroidler öne çıkan tek ajandır. Bu konuda yapılan tek randomize plasebo kontrollü çalışmada akut çiftçi akciğeri olan 36 hasta steroid (40 mg/gün prednizolon 8 haftada azaltılarak kesilen) ve plasebo verilenler olmak üzere randomize edilmiş. Tüm olguların tedavi süresince işle teması engellenmiş. Tedaviden 1 ay sonra her iki grup arasında FEV<sub>1</sub>, FVC ve PO<sub>2</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken DLCO'da küçük ama istatistiksel artış saptanmış. Kortikosteroidlerin uzun dönem prognoza (5 yıl) olumlu katkısı gösterilememiştir<sup>(58)</sup>. Olgu bazlı yayınlarda da kortikosteroidlerin akut hipersensitivite pnömonisinde etkili olmakla birlikte,uzun dönem prognoza olumlu katkısı olmadığı gösterilmiştir<sup>(59)</sup>. Tedavide, sistemik kortikosteroid kullanım kararı semptomların ciddiyetine ve fizyolojik bozulmanın düzeyine göre verilmelidir<sup>(3)</sup>. İn hale steroid kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Yüksek doz inhale steroid kullanılan bir çalışmada, oral tedavi ile elde edilene benzer oranlarda düzelleme sağlandığı bildirilmiştir<sup>(60)</sup>. Kronik veya rezidüel hastalık varlığında destek tedavi öne çıkan bir yaklaşımdır.

### Korunma Yöntemleri

Yüksek riskli iş ortamlarında örneğin çiftçilikte eğitim solunumsal problemlerin gelişimini önleyebilir. İdeali ahır, çiftlik ambar tozlarına maruziyetin yaratabileceği zararlara karşı çiftçilerin bilgilendirilmesi ve yeterli koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Filtreli maske kullanımı, ambar havalandırma

sistemleri, ortam neminin azaltılması, ortamdaki toz konsantrasyonunun düzenli olarak ölçülmesi gibi major korunma yöntemlerinin kullanımı primer prevensiyon olarak değil, HP öyküsü olan kişilerde önerilmektedir. Bu önlemlere rağmen, hastalarda progresyon veya tekrarlayan akut ataklar saptanırsa antijenle temas kesin olarak sonlandırılmalıdır (3).

## KAYNAKLAR

1. Rose CS. Hypersensitivity pneumonitis. In: Broaddus M, Nadel M, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders 2005; 1783- 99.
2. Demendts M, Wells AU, Anto JM. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 2s- 16s.
3. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 1- 9.
4. Timmer SJ, Amundson DE, Malone JD. Hypersensitivity pneumonitis following anthrax vaccination. *Chest* 2002; 122: 741- 5.
5. Gözü A, Uğurman F. Hipersensivite Pnömonileri. In: Erdoğlan Y, Samurkaş B, eds. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara, Türkiye: Mesut Matbaacılık 2004; 75- 92
6. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967- 72.
7. Schuyler M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill 1998; 1085- 97.
8. Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease- a prevalence study and review. *Clin Allergy* 1975; 5: 417- 30.
9. Babbott FL, Gump DW, Sylwester DL, MacPherson BV, Holly RC. Respiratory symptoms and lung function in a sample of Vermont dairymen and industrial workers. *Am J Public Health* 1980; 70: 241- 5.
10. Ferri F, Ruggieri MP, Guidetti G, Azzarone G, Giammartini P, Capanni S, Mantovani P, Bertani M. Prevalence of extrinsic allergic alveolitis in cattle breeders from the province of Reggio Emilia. *Med Lav* 2003; 94: 380- 90.
11. Oriols R, Aliaga JL, Anto JM. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J* 1997; 10: 780- 6.
12. Sanderson W, Kullman G, Sastre J. Outbreak of hypersensitivity pneumonitis among mushroom farm workers. *Am J Ind Med* 1992; 22: 859- 72.
13. Yoo CG, Kim YW, Han SK. Summer-type hypersensitivity pneumonitis outside Japan: A case report and the state of the art. *Respirology* 1997; 2: 75- 7.
14. McSharty C, Lynch PP, Banham SW. Seasonal variation of antibody levels among pigeon fanciers. *Clin Allergy* 1983; 13: 293- 9.
15. Camarena A, Juarez A, Mejia M. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1528- 33.
16. Schaaf BM, Seitzer U, Pravica V. Tumor necrosis factor-alpha 308 promoter gene polymorphism and increased tumor necrosis factor serum bioactivity in farmer's lung patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 379- 82.
17. Warren CP. Extrinsic allergic alveolitis: A disease commoner in non-smokers. *Thorax* 1977; 32: 567- 9.
18. Stiehm ER, Reed CE, Tooley WH. Pigeon breeder's lung in children. *Pediatrics* 1967; 39: 904- 15.
19. Lama M, Chapela R, Salas J: Hypersensitivity pneumonitis. Clinical approach and an integral concept about its pathogenesis. A Mexican point of view. In Lama MS, Barrios R (eds): *Interstitial Pulmonary Diseases: Selected Topics*. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1991, pp 171- 95.
20. Yoshizawa Y, Nomura A, Ohdama S. The significance of complement activation in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis: sequential changes of complement components and chemotactic activities in bronchoalveolar lavage fluids. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 417- 23.
21. Yoshizawa Y, Ohdama S, Tanoue M. Analysis of bronchoalveolar lavage cells and fluids in patients with hypersensitivity pneumonitis: Possible role of chemotactic factors in the pathogenesis of disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 80: 376- 82.
22. Mornex JF, Cordier G, Pages J. Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 719- 27.
23. Laffamme C, Israel-Assayag E, Cormier Y. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2003; 21: 225- 31.
24. Walls A, Roberts J, Godfrey R. Histochemical heterogeneity of human mast cells: Disease-related differences in mast cell subsets recovered by bronchoalveolar lavage. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 233- 41.
25. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1698- 704.
26. Halsam PL, Dewar A, Butchers P. Mast cells, atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: Comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 35- 47.
27. Cormier Y, Belanger J, Laviolette M: Prognostic significance of bronchoalveolar lymphocytosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 692- 5.
28. Brummund W, Kurup VP, Resnick A. Immunologic response to *Faenia rectivirgula* (*Micropoyspora faeni*) in a dairy farm family. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 190- 5.

29. Ratjen F, Costabel U, Griese M. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2003; 21: 144- 8.
30. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993; 104: 38- 43.
31. Schuyler M, Gott K, Cherne A. Th1 CD4+ cells adoptively transfer experimental hypersensitivity pneumonitis. *Cell Immunol* 1997; 177: 169- 175.
32. Cormier Y, Samson N, Israel-Assayag E. Viral infection enhances the response to *Saccharopolyspora rectivirgula* in mice prechallenged with this farmer's lung antigen. *Lung* 1996; 174: 399- 407.
33. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the subcommittee on Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839- 44.
34. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Ando M. Clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis from various origins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A359.
35. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial lung disease*. Schwarz MI, King TE Jr, Hamilton BC (eds), Decker Inc, 1998; 393- 422.
36. Fink JN. Epidemiologic aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Monogr Allergy* 1987; 21: 59- 69.
37. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, MOrell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Muller N, Colby TV, Schuyler M, Cormier Y, HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952- 8.
38. Monkare S, Ikonen M, Haahtela T. Radiologic findings in farmer's lung. Prognosis and correlation to lung function. *Chest* 1985; 87: 460- 6.
39. Seal RME, Thomas GO, Griffiths JJ. Farmer's lung. *Proc R Soc Med* 1963; 56: 271- 3.
40. Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M. Chest x-rays in hypersensitivity pneumonitis: a metaanalysis of secular trend. *Am J Ind Med* 1989; 16: 45- 53.
41. Lalacette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Begin R, Cantin A, Cormier Y. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 216- 21.
42. Cormier Y, Belanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax* 1985; 40: 138- 42.
43. Dalphin JC, Toson B, Monnet E, Pernet D, Dubiez A, Laplante JJ, Aiache JM, Depierre A. Farmer's lung precipitins in Doubs (a department of France): prevalence and diagnostic value. *Allergy* 1994; 49: 744- 50.
44. Kawai T, Tamura M, Muraio M. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. A unique disease in Japan. *Chest* 1984; 85: 311- 7.
45. Edwards JH, Davies BH. Inhalation challenge and skin testing in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 58- 64.
46. Cormier Y, Belanger J, Laviolette M. Persistent bronchoalveolar lymphocytic alveolitis in asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 843- 7.
47. Cormier Y, Letourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur Respir J* 2004; 23: 523- 5.
48. Soler P, Nioche S, Valeyre D, Basset F, Benveniste J, Burtin C, Battesti JP, Georges R, Hance AJ. Role of mast cells in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 1987; 42: 565- 72.
49. Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Halsam PL, Olivieri D. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J* 1990; 3: 945- 9.
50. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142- 6.
51. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110: 275- 89.
52. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 514- 8.
53. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Begin R, Cantin A, Cormier Y. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 216- 21.
54. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459- 65.
55. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 621- 6.
56. Temes RT, Joste NE, Qualis CR, Allen NL, Crowell RE, Dox HA, Wernly JA. Lung biopsy: is it necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1097- 100.
57. Campbell J. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1982; 2: 1143- 4.
58. Cormier Y, Desmeules M. Treatment of hypersensitivity pneumonitis (HP): comparison between contact avoidance and corticosteroids. *Can Respir J* 1994; 1: 223- 8.
59. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 793- 6.
60. Ramirez A, Sansores R, Chapel R. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 605- 9.