

Hipersensitivite Pnömonisi ve Mesleksel Maruziyetlerle İlişkisi

Hypersensitivity Pneumonia and Association to Occupational Exposures

Dr. Esra AYDIN ÖZGÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Hipersensitivite pnömonisi (HP); mesleksel maruziyetlere bağlı gelişebilen ve maruziyet devam ettiği sürece ilerleyici olabilen önemli bir mesleksel solunum sistemi hastalığıdır. Etiyolojisinde birçok mesleksel ajanlar da yer almaktadır. Mesleksel HP'nin prevalansı farklı meslek grupları, ülke, bölge, iklim şartları, kişisel özelliklere göre değişebilmektedir. HP tanısından şüphelenilen bir olguda diğer anamnez bilgilerinin yanısıra ayrıntılı meslek öyküsü ve maruziyetlerinin sorgulanması önemlidir. Bu tanı sürecinin doğru yönetilmesi ve erken dönemde maruziyetin engellenmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipersensitivite pnömonisi, mesleksel, maruziyet.

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonia (HP); is an important occupational respiratory disease that can develop due to occupational exposures and be progressive as long as the exposure continues. The etiology also includes many occupational agents. HP prevalence varies according to different occupational population, country, region, climatic conditions and personal characteristics. In a case of suspected HP, it is important to question detailed occupational history and exposures in addition to other medical history information. This is important for the proper management of the diagnostic process and prevention of exposure in early period.

Keywords: Hypersensitivity pneumonia, occupational, exposure.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Esra AYDIN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
e-posta: esraaydin_08@hotmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2019.029

GİRİŞ

Hipersensitivite pnömonisi (HP); solunan, genellikle organik bir antijene karşı gelişen immunolojik yanıt ve akciğerde parankimal değişikliklerle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. “Ekstresek Allerjik Alveolit” ve “Aşırı Duyarlılık Pnömonisi” olarak da bilinmektedir. Birçok etken HP’ne neden olmaktadır. Özellikle 5 µm’den küçük partiküllerin tetiklediği, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde buna verilen yanıt ile ilişkilidir. Bakteri, mantar, hayvansal proteinler, bitki proteinleri, düşük molekül ağırlıklı kimyasallar ve metaller tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır. Çiftçi ve kuş besleyicilerde HP’nin en bilinenleri olup, en son 300’den fazla etiyolojik ajan hastalığın nedeni olarak tanımlanmıştır. Mesleksi HP ise mesleksi maruziyetler sonucu gelişen Ig-E aracılıklı olmayan bir allerjik reaksiyon sonrası gelişen, akciğerde küçük hava yollarını, alveolleri ve interstisyel dokuyu etkileyen lenfositik ve granüloamatöz inflamasyonla karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilir⁽¹⁾.

Etiyolojik Faktörler

Etiyolojide rol oynayan maddelerin antijenik özellikleri (çözünürlük, partikül büyüklüğü) yanı sıra kişinin genetik özellikleri, maruziyetin doz, yoğunluk ve süresinin de hastalığın gelişiminde ve prognozunda rol oynadığı düşünülmektedir. Mesleksi hipersensitivite pnömonisine neden olan kimyasalların astıma neden olma tehlikesinin daha yüksek olduğu, lipofilik olduğu ve mesleksi astıma neden olanlardan daha fazla proteinlerle çapraz bağ yapma eğiliminde olduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Mesleksi etkenlere bağlı bazı sporadik vakalar bildirilmiştir. Örneğin; ofis çalışanlarında hava nemlendiricisine bağlı, genel yüzme havuzlarında çalışan cankurtaranlarda, otomobiller için poliüretan köpük parçalar üreten enjeksiyon kalıp tesislerinde çalışanlarda, yine kontamine kirli havalandırma sistemine maruz kalan ofis çalışanlarında HP vakaları bildirilmiştir⁽³⁻⁶⁾. Birçok farklı meslek gruplarında ve uğraşlarda organik maddelere maruziyet ve HP gelişimi izlenebilmektedir. Organik kimyasal bileşiklere etiyoloji de daha az rastlanmaktadır. Örneğin; izosiyanatlar ve anhidritler bunlara örnektir. İzosiyanatlar kendi başlarına antijenik değildir, ancak haptenleri oluşturan konak proteinlerle birleşebilirler. İzosiyanatlar, poliüretan köpüklerin, boyaların ve plastiklerin imalatında yaygın olarak kullanılan büyük ölçekli poliüretan polimerlerinin üretiminde kullanılır. *Mycobacterium immunogenum* gibi bazı mikroorganizmalar, kirlen-

miş metal işleme sıvılarını kolonileştirme yeteneğine sahiptir ve otomotiv tesislerinde ve metal kesme, makine işleme ve makine işleme gibi metal işleme işlemlerinde HP ile ilişkilendirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışma uygulamaları değiştiğinde, yeni ajanlar/riskler ortaya çıkarken, bazı mesleksi HP nedenleri belirgin şekilde azalmıştır. Yeni nedensel ajanların farkındalığı, klinisyenlerin mesleksi HP’nin olası nedenlerinden şüphelenmelerine yardımcı olmada önemlidir. Tablo 1’de bazı meslek grupları neden olan antijenler özetlenmiştir⁽⁸⁾.

Epidemiyoloji

HP’nin prevalansının düşük olduğu düşünülmeyle beraber, özellikle subklinik ve hafif klinikle seyreden olgularda tanının astım ya da diğer hastalıklarla karışması hastalığın aslında beklenenden daha yüksek oranda var olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada hastalığın bir yıllık prevalans oranları yüz bin kişide 1.67-2.71 (65 yaş üstü 11.2) olarak belirlenmiş, vakaların yarısı kronik hipersensitivite pnömonisi olarak değerlendirilmiştir⁽⁹⁾.

Yine İngiltere’de yapılan bir çalışmada hastalığının insidansının yaklaşık 100.000’de bir olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Mesleksi hipersensitivite pnömonisinin genel popülasyondaki sıklığı ise tam olarak bilinmemektedir. Genellikle meslek tabanlı yapılan yer ve zaman sınırlı çalışmalardan elde edilen veriler mevcuttur. En sık formlardan biri olan çiftçi akciğerinin çiftçi nüfusun yüzde 0.4 ila 7’sini etkilediği⁽¹¹⁻¹³⁾, nemli bölgelerde risk altındaki çiftçilerin yaklaşık yüzde 9’unda, daha kuru bölgelerde < % 2’ye kadar değiştiği bildirilmektedir^(12,13).

Yine dönemsel olarak saman atımı sırasındaki ortalama günlük yağış miktarı, hayvanların mevsime göre içi ya da dış ortamda beslenmeleri gibi faktörlerin çiftçi akciğerinde görülme sıklığını etkilediği ve dönemsel olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Kuş besleyicilerinde ise prevalans risk altındaki her 100.000 kişi için 20 ila 20.000 arasında etkilenen birey arasında değişmektedir⁽¹⁴⁾. Ülkemizde de hipersensitivite pnömonisi tanı ve bildirim beklenenin altındadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 verilerine göre Türkiye nüfusu 82.003.882 kişi olduğu düşünüldüğünde, yapılan çalışmalara göre genel popülasyonda HP yıllık prevalansının 1370-2222 kişi ve her yıl yaklaşık 820 yeni olgunun beklendiği düşünülmektedir. Riskli sektörler açısından bakıldığında da ülkemizde tarım sektöründe çalışanlarında (TÜİK 2018 yılı verilerinde ortalama sayı tahmini 5.774.000) ise ortalama 23.096-404.180 arasında

Tablo 1. Hipersensitivite pnömonisinin görüldüğü bazı meslek grupları ve sorumlu antijenler.

Meslek grubu ve uğraşlar	Sorumlu antijen
Tarım ve hayvancılık	<i>Termofilik actinomycetes</i> , <i>Lichtheimia corymbifera</i> , <i>Sitophilus granarius proteini</i> , fitaz ve subtilisin enzimleri
Spa çalışanları, nemlendirici ve soğuk buhar maruziyetinde çalışanlar	<i>Mycobacterium avium complex</i> , nontüberküloz nontuberculous mikobakteriler, <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Termofilik actinomycetes</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Rhodotorula</i>
Kuş ve kümes hayvanlarının bakımı	Serum ve tüy proteinleri
Veterinerlik, laboratuvar çalışanları, ilaç imalatı	Protein ve sekresyonlar, fare serum proteinleri, penisilin ve sefalosporinler
Tahıl ve un işleme ve yükleme	<i>Sporobolomyces</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Sitophilus granarius</i> mikroorganizmalar, böcek patojenleri
Kereste işleme, inşaat, ağaç soyma, kağıt ve duvar imalatı	<i>Alternaria alternata</i> , çam proteini, küf kolonizasyonu
Plastik üretimi, boya, elektronik endüstrisi, diğer kimyasallar	İzosiyanat, asit anhidritler, aerosolize veya gaz fazlı organik kimyasallar
Tekstil çalışanları (HP için tam formları içermeyebilir)	Pamuk çırcır tozu, döşemelik kumaş ve naylon kadife (flock), ipek proteini
Metal işleme	<i>Acinetobacter</i> , <i>Ochrobactrum</i> , <i>Mycobacterium immunogenum</i> (Metal işleme sıvıları), kobalt, çinko, zirkonyum
Gübre üretimi	<i>Streptomyces albus</i> , <i>Termofilik actinomycetes</i>
Deterjan üretimi	<i>Bacillus subtilis</i> enzimleri
Tütün ve malt üretimi	<i>Aspergillus spp.</i>
Besin maddesi üretimi	<i>Penicillium verrucosum</i> , <i>Penicillium camemberti</i> , <i>Penicillium roqueforti</i> (peynir), <i>Cryptostroma corticale</i> (çiçek,bitki), <i>Penicillium citreonigrum</i> (yosun), <i>Botrytis cinerea</i> (şarap), <i>Paprika slicers</i> (kırmızı biber), <i>Shiitaki</i> , <i>Bunashimeji</i> , <i>Pleurotus</i> , <i>Pholiota</i> , <i>Shimeji</i> , <i>Agaricus</i> (mantar), karmin enzimi, yer bademi proteini, soya ve malt proteinleri , larmin proteini
Deniz altı çalışanlar	Alginat (yosun) proteini, inci proteini, yumuşakçalar kabuk proteini
Diş protez yapımı	Akrilat bileşikler, çinko, zirkonyum

tarım çalışanında etkilenme beklenmektedir. Özellikle ülkemizde riskli meslek gruplarının yaygınlığı, kayıtsız ve çocuk tarım işçilerinin kayıtlara girmemesi, hobi olarak evde kuş ve güvercin besleme yaygınlığı göz önüne alındığında HP açısından daha yüksek oranda tanı oranlarının gözlenebileceği kanısına varmaktayız. Yine ülkemizde HP ile ilgili çalışmaların çoğunun olgu serileri olduğu görülmekte, mesleksi etkenler açısından incelendiğinde tarım işçileri, mantar yetiştiriciliği, malt çalışanları, fındık yaprağı toplayıcıları gibi bazı meslek gruplarına ait ve az sayıda çalışma mevcuttur^(15,16,17,18). Diğer çalışmalar ise ağırlıklı olarak kuş ve güvercin besleyicileri gibi iş yerine ev ortamındaki maruziyetlere odaklanmıştır^(19,20).

Mekanizmalar

a. Genetik yapı ve çevresel faktörler: Etkilenen bireylerin hepsinde hastalık oluşmaması genetik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. HP ile bazı spesifik MHC sınıf II alellerinin varlığı arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur⁽²¹⁾. MUC5B rs35705950 minör aleller ile kronik aşırı duyarlılık pnömonisi riski arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır⁽²²⁾. Ayrıca, kısa telomer uzunluğunun kronik HP'li hastalarda sağkalımın azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sınıf II MHC molekülleri HP'deki primer duyarlılık lokusu gibi görünmektedir ve buna göre HLA-DR ve DQ ile ilişkili polimorfizmler, farklı genetik kökenli popülasyonlarda HP için artan risk ile ilişkilendirilmiştir^(23,24). Yapılan

çalışmalarda da benzer şekilde, MHC sınıf I molekülleri tarafından sunulan peptitleri üreten ubikinatlı proteinlerin ayrışmasına katılan b tipi 8 (PSMB8), immünoproteasom katalitik alt birimi de dahil edilmiştir. HP'li hastalar, eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PSMB8 KQ genotip frekansında anlamlı bir artışa sahiptir⁽²⁵⁾. Benzer şekilde, antijen işleme (TAP) genleriyle ilişkili taşıyıcıların polimorfizmlerinin HP'ye duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Farklı etnik kökene sahip HP hastalarında yapılan iki çalışma, metaloproteinaz-3 (TIMP-3) 'ün doku inhibitöründeki promotör varyantlarının koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir^(27,28). Genel olarak, HP'deki gen polimorfizmlerini değerlendiren vaka kontrol çalışmaları küçük kohortlarda yapılmıştır ve şu anda MHC dışında, bu hastalıkla tutarlı bir şekilde ilişkili hiçbir genetik faktör yoktur.

Çevresel etkenler incelendiğinde özellikle viral enfeksiyonlar sonrası ve çiftçi akciğerinde pestisit maruziyeti ile hastalık gelişiminin arttırdığı gözlenmektedir^(29,30,31). Sigara içenlerde hastalığın daha az görülmesi, özellikle içeriğindeki nikotinin gelişen inflamasyonu baskılayıcı etkisi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Tam nedeni anlaşılmasa da nikotinin makrofaj aktivasyonunu etkilediği, lenfosit proliferasyonunu azalttığı ve T hücre fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Fakat hastalık seyri açısından incelendiğinde sigara içenlerde hastalığın daha fazla atak ve daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür.

b. Hücresel mekanizmalar: Akut HP'nde, antijene maruz kalım sonrası, bu antijene spesifik IgG (immünglobülin G) antikorları gelişir, devam eden ve tekrarlayan maruziyet sonrası, immün kompleks formasyonu, nötrofil migrasyonu ile akciğerde inflamasyon süreci başlar⁽³²⁻³⁴⁾.

Subakut ve kronik HP'nin, CD4 T yardımcı (Th1) lenfosit aracılı gecikmiş hipersensitivite sonucu olduğu, granülom oluşumuna neden olan, muhtemelen tollbenzeri reseptörden (TLR) 2 ve 9'dan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽³⁵⁾. Alveoler makrofajlar aktive edildikten sonra çeşitli kemokinler ve özellikle Th1 tipi mediyatörler salgılar. BAL'da predominant hücre tipi CD8+ T hücrelerdir ve Th1 veya Th2 sitokinleri salgılayarak granülom yapımına yardımcı olur. Bazı bireylerin neden HP nedeniyle ilerleyici akciğer fibrozisi geliştirdiği bilinmemektedir^(36,37). CD8 T hücreleri ile beraber CD4 T lenfositlerinde ve Th17 hücrelerinde artış olabilir. Son olarak, diğer inflamatuvar hücrelerin fibrotik süreçteki rolü belirsizdir. Bazı kanıtlar kronik fibrotik HP'li hastaların matriks

metaloproteinaz-8 ve 9 yüklü nötrofillerde bir artış olduğunu göstermektedir⁽³⁸⁾. Özet olarak; antijene maruziyet sonrası immün tolerans gelişmekte ve lokal lenfositlerde hafif bir artışla sonuçlanabilmektedir. Genetik veya çevresel predispozan faktörlerin bir arada bulunması, akciğerde inflamasyon ile seyreden daha yaygın bir immün reaksiyonun gelişimini tetiklemektedir. Granümatöz enflamasyonun oluşmasında, Th1 yanıtının arttığı ve Th2 yanıtının baskılandığı, salınan tümör nekroz faktörü-alfa, IL-12 ve interferon-gama gibi sitokinlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde maruziyetin devamı ve genetik yatkınlık varlığında, fibroblast büyümesi ve aktivasyonunu ve hücre dışı matris birikimini ile seyreden immünopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir.

Klinik Tablo

Hastalık, akut, subakut ve kronik olarak üç farklı formda tanımlansa da son yıllarda çalışmalarda akut ve subakut formların bir grup, kronik formların ise ayrı olmak üzere iki fenotip olarak gruplanması önerilmiştir⁽³⁹⁾. Akut formlarda daha yüksek ve kısa süreli maruziyet ile dört-sekiz saat sonra grip benzeri semptomlar; ateş, halsizlik, myalji ve öksürük, kronik formda ise daha düşük ama uzun süreli maruziyeti takiben daha sinsi seyreden giderek artan öksürük ve nefes darlığı, kilo kaybı gibi semptomlar meydana gelir. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda bibaziller raller, kronik formda çomak parmak ve gelişen kor pulmonale, pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlarla ilgili bulgular izlenebilir. Akut formlarda maruziyetten uzaklaştıktan sonra semptomlar tamamen düzelirken, kronik formlarda düzelmeye nadiren izlenir. Mesleki ve mesleki olmayan hipersensitivite pnömonilerinde semptomlar arasında fark yoktur. Fakat mesleki akut formlarda işyerindeki maruziyet nedeni ile semptomlar ilk iş gününde tetiklenir, giderek artar ve tatil günlerinde azalır, tama yakın düzelebilir. Kronik formlarda ise bu düzelmeye periyodları izlenemeyebilir.

Tanı

Hipersensitivite pnömonisinde tanı; hastalığa neden olabilecek bir etkene maruz kalımı belirlemek ve diğer olası interstisyel akciğer hastalıklarını dışlamak üzerine kuruludur. Tüm meslek hastalıklarında olduğu gibi meslek hastalığı tanısı; klinik ve meslek anamnezinin alınması ve nedenselliğin kurulması ile başlar. İlk adım etkeni belirlemek için kişinin mesleki, ev ortamı ve iş dışı hobilerini araştırıp, neden olabilecek maruziyetleri tanımlamaktır. Bilinen ve

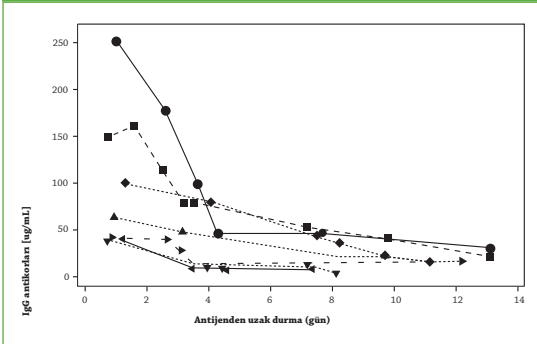
yaygın görülen mesleki hipersensitivite pnömoni-leri için (çiftçi akciğeri, spa çalışanları...) için şüphe duymak ve nedensellik kurmak daha kolay fakat nadir görülen etkenler ya da çalışma yaşamında yeni kullanılan ajanlar için bu daha zor olabilir. Tanı için kesin kriterler ve en uygun tanı testlerinin seçimi tartışılmaya devam etmektedir, Tüm özellikler HP için tipik olduğunda, HP'nin teşhisi, maruz kalma öyküsü, klinik değerlendirme, HRCT ve mümkünse, akciğer biyopsisine ihtiyaç duymadan antijenik maddeden uzaklaşmaya verilen cevaba dayanabilir. Kesin tanı konulamayan olgular için en sık sonraki adım, transbronşiyal veya video yardımcı cerrahi bir yaklaşım kullanarak akciğer biyopsisidir. Şekil 1'de tanı algoritması özetlenmiştir⁽⁴⁰⁾. Tanıda ek testler, diğer potansiyel tanıları hariç tutmada ve HP'nin tanısına, özellikle multidisipliner değerlendirme bağlamında daha fazla destek vermede yardımcı olabilir.

Akciğer fonksiyon testleri: Özellikle akut formlarda akciğer fonksiyon testleri normal olmakla beraber, CO difüzyon testi ilk etkilenen testtir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif, obstrüktif ya da mikspatern izlenebilir.

Akciğer grafi: Tamamen normal olabilir (%20) ya da buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonu, mikronodüller, retiküler veya lineer interstisyel opasiteler ve bal peteği görünümü izlenebilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT): Akut formda buzlu cam opasiteleri, sınırları belirsiz, silik sentrilobüler nodüller, mozaik atenuasyon, kronik formda ise retiküler infiltrasyon ve parankimal bozulma, ince çeperli kistler, amfizem, mediastinal lenfadenopati nadir vakalarda tanımlanmıştır. HP'de %27 oranında akciğer grafisinde sigara

Şekil 1. Yedi güvercin besleyicisinin en son kuş temasından sonra enzim immunoassay yöntemi ile ölçülen serum Ig-G antikorlarının longitudinal düşüşü.



ve diğer mesleki etkenler olmaksızın amfizem alanları izlenmektedir. Yine çiftçi akciğerinde organik tozlarla yüksek oranda maruz kalma ile ilişkili görüntüleme amfizem alanları tespit edilmiştir⁽⁴¹⁾.

Ortam ölçümü ve örneklenmesi: İşyerinden alınan toz, kişisel ya da ortam ölçümleri mikrobiyolojik analiz için ya da test antijeni olarak kullanılabilir.

Laboratuvar testleri: Antijen spesifik serum IgG tespit edilmesi tanı için önemli, fakat tespit edilmemesi tanıyı dışlamaz. Lenfosit proliferasyon testleri bazı seçilmiş ve standartlara uygun olarak şüpheli ajan ile yapılabilir. Maruziyet engellendikten sonra antijen spesifik serum IgG seviyelerinin kanda azaldığı tespit edilmiştir. Güvercin besleyenlerde yapılan bir çalışmada antijen spesifik serum IgG serumda yarılanma ömrü 95 gün olduğu görülmüştür. Ayrıca subklinik olgularda da serumda yüksek düzeyde titre edilmiştir. Olguların yedisinin maruziyet engellendikten sonra günler içindeki antijen spesifik serum IgG'deki azalma Şekil 1'de gösterilmiştir⁽⁴²⁾.

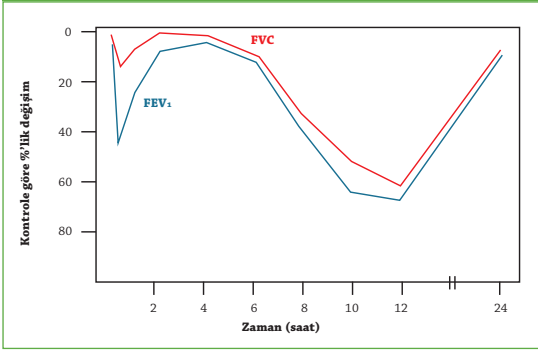
Bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj (BAL): Tek başına BAL sonuçları HP tanısını koydurmaz, fakat destekleyici bir bulgudur. Genellikle beklenen BAL'da lenfositoz (>%50), CD4/CD8 oranının düşük izlenmesidir.

Transbronşiyal akciğer biyopsisi, kriyobiopsi, cerrahi akciğer biyopsisi: Muhtemel, olası HP ya da diğer hastalıklarla ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda endikedir.

Bronş Provokasyon Testleri: Şüphelenilen işyeri ortamında maruziyetin tekrarlanması veya laboratuvar ortamında yapılabilir. Uygulaması astımdakine benzer olmakla beraber HP için belirli standart antijen solüsyonlarının ve uygulama prokollerinin olmaması karışıklık yaratmaktadır. Neden olan antijenin tam belirlenemediği, HP tanısının net konulamadığı (muhtemel ve olası) ya da ilk kez HP yapabileceği düşünülen bir ajanla karşılaşma durumunda tanıya yardımcı test olarak uygulanabilir. Şekil 2'de termofilik actinomycetes ekstraktı ile yapılan bronş provokasyon testinde gerçekleşen iki aşamalı klinik ve fizyolojik yanıt izlenmektedir⁽⁴³⁾.

Antigen avoidance (antijenden kaçınma) test: Antijen maruziyetinin engellenmesi ve sonrasında klinik, radyolojik ve biyomarkerlarda düzelmenin izlenmesi esasına dayanır. Bronş provokasyon testine alternatif olarak etkeni belirleme ve tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Şekil 2. Termofilik actinomyces ekstraktı ile yapılan bronş provakasyon testinde gerçekleşen iki aşamalı klinik ve fizyolojik yanıt.



Tedavi

Mesleksi hipersensitivite pnömonisinin tedavisi, diğer nedenlerden kaynaklananlar ile benzerdir. Kalıcı radyolojik ve fiziksel hasarlar oluşmadan önce sorumlu antijenlerden kaçınma HP tedavisinde en önemli adımdır. Antijenlerden kaçınmanın, ilave steroid tedavisine gerek kalmadan olguların % 31.8'inde tam klinik iyileşme için yeterli olduğu gösterilmiştir. Akut form ve akut alveolit bulguları (buzlu cam alanları) ile seyreden kronik form inhale kortikosteroidlerden fayda görebilir⁽⁴⁴⁾.

Korunma

HP'nin erken teşhisi önemlidir, çünkü suçlu antijeninin tamamen önlenmesi, erken aşamalarda tam veya kısmi bir düzelmeye ve sonraki aşamalarda hastalığın stabil seyretmesini sağlar ve maruziyet devam ederse kronik formlara ilerleyebilir. İşyeri hekimi çalıştığı işyerinde HP ile riskleri belirleyip, buna göre bir sağlık gözetim programı oluşturmalıdır. İşyerinin risk değerlendirmesini yaptıktan sonra birincil koruma önlemlerinde riske neden olan madde ile temasın engellenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır. Etkenin ortadan kaldırılması, tehlikesi olmayan ya da daha az tehlikeli bir madde ile değiştirilmesi, mühendislik önlemleri ve kişisel koruyucu donanımlar ile temas ortadan kaldırılmalıdır.

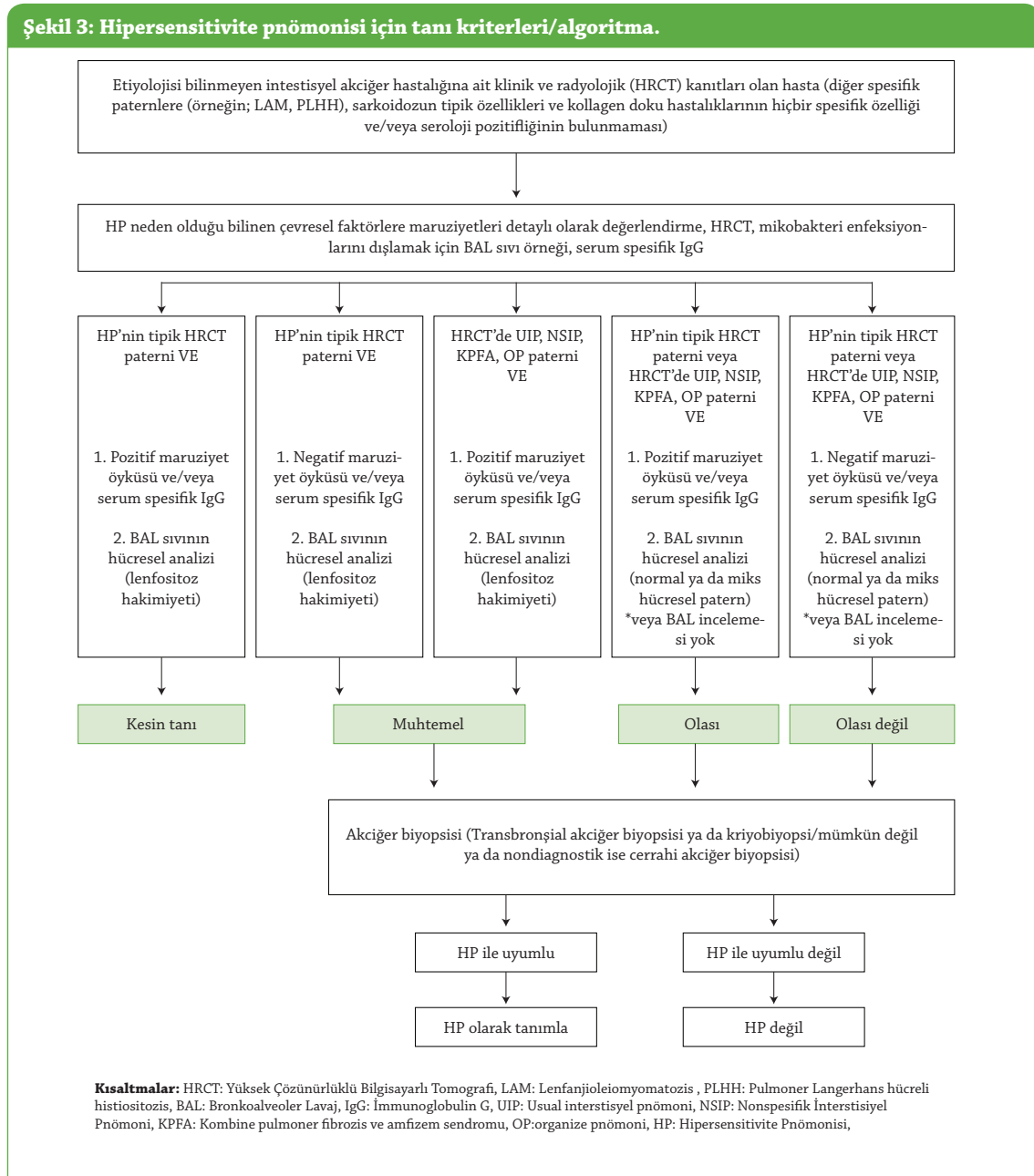
Yine işyerinde ölçümler yapıp, riskin ne düzeyde olduğu ya da alınan önlemlerin ne derece etkili olduğu geriye yönelik değerlendirilmelidir. İkincil önlemlerde ise risk altındaki çalışanlar belirlenmeli ve hastalığın erken tanısı için gerekli testler uygulanmalı ve işyeri hekiminin belirlediği aralıklarla periyodik mu-

ayeneler, radyolojik ve fonksiyonel izlemeleri yapılmalıdır. Amaç; erken evrede etkilenen olguların yakalanması ve progresyonun önlenmesidir. Aynı zamanda hastalığın progresyonunu kötüleştirecek diğer komorbidite ve alışkanlıklar hakkında da etkilenen işçiler uyarılmalı ve bu açıdan da takip ve tedavileri yapılmalıdır. Örneğin; sigara içmenin bu hastalığı kötüleştireceğini anlatıp, sigara bırakmanın önemini vurgulamak ve bu konuda çalışana destek olmak gerekmektedir. Hastalık hakkında eğitimler verilip farkındalığı arttırmak ve çalışanların semptom varlığında hemen başvurmalarını istemek önemlidir.

Üçüncül korumada ise hastalığın ve komplikasyonların tedavisi, rehabilitasyon, iş görememezlik ve tazminat için çalışanların değerlendirilmesi yer almaktadır. Göğüs hekimlerinin üzerine düşen en önemli görev; hipersensitivite pnömonisi düşündükleri bir olguda mutlaka meslek öyküsü ayrıntılı biçimde sorgulamaktır. Özellikle "Hastalığının işinden kaynaklı olduğunu düşünüyor musun?" sorusu, semptomların iş ve tatil ilişkisini ve işyeri kaynaklı maruziyetleri sorgulamak meslek hastalığı kuşkusu ile olgunun tanı için doğru şekilde değerlendirilmesini ve yönlendirmesini sağlar. Yapılan bazı çalışmalarda antijenitesi yüksek proteinleri kişinin kıyafeti ile eve taşınıp, diğer aile bireylerinde de hastalığı yol açabileceğini (take home exposure) göstermiştir. Bu yüzden sadece olgunun değil diğer aile bireylerinin de ne iş yaptığı sorgulanmalıdır. Değerlendirmede önceki işleri, hobileri, ek işleri, ev ortamı, eve yakın çevresel maruziyetler, yine evde kuş besleme gibi ayırıcı tanıda önemli olabilecek durumlar da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır^(45,46).

Sonuç

Dünyada ve ülkemizde HP, mesleksi solunum sistemi hastalıkları içinde daha az ilgilenilen bir hastalık olarak görülmektedir. Meslek hastalıkları önlenabilir hastalıklardır ve bu yüzden risk altındaki çalışanların sağlık gözetimi ile bu hastalıkların önüne geçilebilir. Hekimlerin bu konu hakkındaki farkındalığını arttırmak, tanı için ulusal rehber oluşturmak, meslek hastalıkları bildirim sistemlerini oluşturmak, sadece tanı koymak ve tazminat için değil hastalığın ilerlemesini engellemek ve önlemek için gerekli politikaların, yasal düzenlemelerin ve standartların oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Şekil 3: Hipersensitivite pnömonisi için tanı kriterleri/algorithm.**KAYNAKLAR**

1. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial Lung Disease, 5th ed*, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House - USA, Shelton, CT 2011. p.597.
2. Seed MJ, Enoch SJ, Agius RM. Chemical determinants of occupational hypersensitivity pneumonitis. *Occup Med* 2015;65:673-681.
3. Ganer M, Leberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest* 1980; 77:183.
4. Rose CS, Martyny JW, Newman LS, et al. "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health* 1998; 88:1795.
5. Simpson C, Garabrant D, Torrey S, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis(isocyanatomethyl) cyclohexane pre-polymer. *Am J Ind Med* 1996; 30:48.
6. Banaszak EF, Thede WH, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med* 1970; 283:271.
7. Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, Roussel S, Chouraki B, Lorthois C, Dalphin JC, Wallaert B, Millon L. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J* 2011;37:640-647.

8. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71:765.
9. Fernández Pérez ER, Kong AM, Ramundo K, et al. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Clams-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:460.
10. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM* 2007;100:233-237.
11. Lalancette M, Carrer G, Lavolette M, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:216.
12. Dalphin JC, Debeuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993; 50:941.
13. Grant IW, Blyth W, Wardrop VE, et al. Prevalence of farmer's lung in Scotland: a pilot survey. *Br Med J* 1972; 1:530.
14. Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease: A prevalence study and review. *Clin Allergy* 1975; 5: 417.
15. Cimrin AH, Akkoçlu A, Osmalı E. Hypersensitivity pneumonitis investigation in mushroom workers. *Journal of Dokuz Eylül University, Medical School* 1990; 5: 21-6.
16. Barış İ. Hypersensitivity pneumonitis investigation in malt workers. *Tüberk Toraks* 1974; 4: 13-9.
17. Gocmen S, Saka D, Cimen F, et al. Farmer's lung or military tuberculosis? *Respiratory Diseases* 2005; 16: 188-92.
18. Erkan F, Baur X, Kılıçarslan Z, et al. Exogene allergische alveolitis durch schimmelige haselnüsslätter. *Pneumologie* 1992; 46: 32-5.
19. Erkan F, Özyaral O, Baur X. et al. Extrinsic allergic alveolitis of housewives induced by indoor moulds. *Eur Respir J* 1994; 18: 218.
20. Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, et al. Pigeon Breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 279-82.
21. Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1528.
22. Ley B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017; 5:639.
23. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 948-950.
24. Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1528.
25. Camarena A, Aquino-Galvez A, Falgout Valencia R, Sánchez G, Montañón M, Ramos C, Juárez A, García-de-Alba C, Granados J, Selman M. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2010; 104: 889-894.
26. Aquino-Galvez A, Camarena A, Montañón M, Juárez A, Zamora AC, González-Avila G, Checa M, Sandoval-López G, Vargas-Alarcon G, Granados J, et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol* 2008;84:173-177.
27. Hill MR, Briggs L, Montañón M, Estrada A, Laurent GJ, Selman M, Pardo A. Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) protect against susceptibility in pigeon breeders' disease. *Thorax* 2004;59:586-590.
28. Janssen R, Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, van Moorsel CM, van den Bosch JM. TIMP-3 promoter gene polymorphisms in BFL. *Thorax* 2005;60:974.
29. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1316-1322.
30. Cormier Y, Tremblay GM, Fournier M, Israël-Assayag E. Long-term viral enhancement of lung response to *Saccharopolyspora rectivirgula*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 490-494.
31. Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, Henneberger PK, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and other agricultural factors associated with self-reported farmer's lung among farm residents in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2007;64: 334-34.
32. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:314.
33. Spagnolo P, Ross G, Cavazza A, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015; 25:237.
34. Villar A, Muñoz X, Sanchez-Vdaurre S, et al. Bronchial inflammation in hypersensitivity pneumonitis after antigen-specific inhalation challenge. *Respirology* 2014; 19:891.
35. Andrews K, Abdelsamed H, YAK, et al. TLR2 regulates neutrophil recruitment and cytokine production with minor contributions from TLR9 during hypersensitivity pneumonitis. *PLoS One* 2013; 8:e73143.
36. Park Y, Oh SJ, Chung DH. CD4(+) CD25(+) regulatory T cells attenuate Hypersensitivity Pneumonitis by suppressing IFN-gamma production by CD4(+) and CD8(+) T cells. *J Leukoc Biol* 2009; 86:1427.
37. Grard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37:632.
38. Smonan PL, Roark CL, Born WK, et al. Gammadelta T cells and Th17 cytokines in hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *Transl Res* 2009; 154:222.

39. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:161–166.
40. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689.
41. Soumagne T, Degano B, Dalphin JC. Chronic Farmer's lung disease with emphysema. *Rev Mal Respir* 2015; 32:275.
42. McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2006 Jun 26;6:16.
43. Schlueter DP. Response of the lung to inhaled antigens. *Am J Med* 1975; 57: 476–492.
44. Karnak D, Kayacan O, Beder S, et al. Hypersensitivity pneumonitis and inhaled steroid. *Tuberk Toraks* 2001; 49: 142-6.
45. Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, et al. Pigeon Breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 279-82.
46. Yalcin E, Kiper N, Gocmen A, et al. Pigeon-breeder's disease in a child with selective IgA deficiency. *Pediatric International* 2003; 45: 216-8.