

# Mesleki Etkenlere Bağlı Hipersensitivite Pnömonisi/Ekstresek Alerjik Alveolit

Göksel KITER

*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli*

Döneminin ünlü doktorlarından olan Paracelsus (1493-1541), Avusturya'nın Villach şehrindeki madenlerde yaşadıklarını anlattığı kitabında şöyle bir yorum yapmaktadır: "Altın, gümüş, demir, bakır, kalay, kurşun ve cıvayı elde etmek istiyorsak önümüze çıkacak bir çok güçlük karşısında yaşamımızı ve bedenimizi tehlikeye atmalıyız". Paracelsus, aynı zamanda bir madenciydi ve o dönemde iş-işçi sağlığı kavramları henüz ortada yoktu.

Daha sonra yaşamış bir doktor olan Bernardino Ramazzini (1633-1714) ise dikkatleri çalışanların sağlığına çekmiştir. Ramazzini, öğretim üyesiydi ve aynı zamanda "iş hekimliği"nin öncülerindendi. "Ne iş yapıyorsun?" sorusunu, Hippocrates'ın "Hastalıklar" kitabında yer alan ve bir hastayla ilk kez karşılaşan hekimin hastasından ve onun yakınlarından öğrenmesi gereken konular arasına eklemeyi öneren kişidir. Şöyle sürdürür: "Bu soru, hastalığın nedenini bulabilmek için kaçınılmaz bir sorudur. Ancak, günlük hekimlikte bu çok önemli noktaya hiç önem verilmediğini ya da hekimin hastanın mesleğini bilse bile buna aldırış etmediğini görmekteyim."

## Tanım

Hipersensitivite pnömonisi (HP), sorumlu organik toz partiküllerinin ya da düşük molekül ağırlıklı kimyasal bileşenlerin yineleyen inhalasyonu sonucu ortaya çıkan, alveolleri ve interstisyumu tutan, immunolojik ve T hücre kaynaklı bir granülatöz yangıdır.<sup>1-3</sup> Farklı etkenlerle gelişen HP'ler ortak klinik, radyolojik ve patolojik özelliklere sahiptir.

## Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Günümüzde hipersensitivite pnömonisi (HP) veya ekstresek alerjik alveolit (EAA) adlarıyla anılan hastalık, meslek anamnezi alınmadıkça tanı konması zor olan

hastalıklardandır. İlk olarak, küflü saman ya da tahıl ile temas sonrasında ortaya çıkan üşüme-titre ve ateş yakınmalarının dikkat çekmesinden sonra tanımlanmıştır. Bernardino Ramazzini 1713 yılında organik tozların akciğer hastalığına yol açabileceğine dikkat çekmiştir.<sup>3</sup> Bu tablo uzun süre "Çiftçi akciğeri" olarak adlandırılmıştır. Küflü samanla temas halen önemli bir etken olduğu için, meslek sorgulaması yapıldığında "çiftçi" terimi ile yetinmeyip tarım sektöründeki işin nasıl ve nelerle temas ederek gerçekleştirildiğinin ayrıntılı bir şekilde sorgulanması önemlidir. Ayrıca sorumlu etkenle temasa uygun koşulların sağlanması halinde çalışanın eşi başta olmak üzere yakınlarında da hastalık gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Küflü şeker kamışlarının ezilmesi, kültür mantarı yetiştiriciliği, tütün yetiştiriciliği, şarapçılıkta küflü üzümle temas gibi çeşitli tarımsal uğraşlar da HP için risk taşımaktadır. Ayrıca pestisid ve insektisid olarak kullanılan maddelerle temas da çiftçi akciğeri için risk faktörü olarak saptanmıştır.<sup>4</sup>

Türkiye'den bildirilen olguların değerlendirildiği bir seride, HP olgularının sıklıkla evde güvercin besleyen kişiler olduğu, işyeri ile ilişkilendirilen az sayıda olgudan üçünün çiftçi akciğeri, ikisinin arşiv memuru akciğeri olarak tanı aldığı ve riskli işyerlerinde gerçekleştirilen az sayıdaki tarama çalışmasında HP tanısı yönünden negatif sonuçlar bulunduğu belirtilmektedir.<sup>5</sup> Mesleki kaynaklı HP olarak bildirilen olguların az sayıda olması, hem özellikleri yaygın olarak bilinmeyen bu hastalığın doktorların ayırıcı tanı listelerinde yer almaması ve tanı gereçlerinin yeterince kullanılmaması, hem de tanı koymak için zorunlu olan meslek öyküsünün gereğince alınmaması rol oynamış olabilir.

HP, diğer interstisyel akciğer hastalıkları gibi seyrek görülen bir hastalıktır. Sıklığı ile ilgili kesin verilere sahip olmanın önündeki engeller, tanı yöntemlerinden

presipitan antikorlar için testler, bronkoalveoler lavaj ve histopatolojik incelemeler ile kanıtlanmanın bütün hastalarda yapılamaması ve epidemiyolojik tarama çalışmalarının genellikle belli bir iş kolu çalışanlarında gerçekleştirilip topluma yayılamamasıdır. HP prevalans oranları, tetikleyici antijene maruz kaldığı bilinen popülasyonlarda %5-15 arasındadır.<sup>3</sup> Amerika'da 50000 çiftçi ve eşlerinde gerçekleştirilen bir çalışmada çiftçilerin yaklaşık %2'sinde ve eşlerinin %0.2'sinde doktor tanımlı çiftçi akciğeri öyküsü saptanmıştır.<sup>4</sup> Resmi istatistiklere göre, Türkiye'de HP'yi de içeren bütün belirlenebilen meslek hastalıklarının insidansı son 20 yılda oldukça düşük verilmektedir (%0.006).<sup>5</sup> Epidemiyolojik verilerin ülke-

mizde daha sağlıklı biçimde elde edilmesi için kapsamlı ve iyi düzenlenmiş çalışmalara gereksinim vardır.

Çok sayıda iş kolu HP gelişimi için risk oluşturur. Bu işler, bitkisel, hayvansal, kimyasal ürünleri içeren ve zaman içinde sürekli olarak uzayan bir liste halindedirler (Tablo 1).<sup>1-3</sup> Bu mesleklerin bilinmesi ve yakınmalarla başvuran hastaların mesleklerinin bu listeden kontrol edilmesi önemlidir. Ayrıca meslek sorgulamasının gerçekleştirilmesi halinde, tanısız çalışmalar sonucunda HP tanısı almış bir hasta sayesinde yeni bir mesleğin de riskli işler arasında yer alabileceği ve daha başka çalışanların bu hastalıktan korunması ya da erken tanı ve tedavisinin sağlanabileceği unutulmamalıdır. Yeni HP

**Tablo 1: Hipersensitivite pnömonilerinin etiyolojik ajana göre adlandırılması, olası antijenler ve kaynakları**

Hastalık	Antijen Kaynağı	Olası Antijen
	Bitkisel	
Çiftçi akciğeri	Küflü saman	Thermophilic actinomycetes, M. faeni (S. rectivirgula), T. vulgaris, Aspergillus spp.
Bagassosis	Küflü şeker kamışı posası	Thermophilic actinomycetes, T. Sacchari, T. Vulgaris
Mantar işçisi hastalığı	Küflü gübre ve mantarlar	Thermophilic actinomycetes, M. faeni, T. vulgaris, Aspergillus spp., mantar sporları
Suberosis	Küflü şişe mantarı	Penicillium spp.
Malt işçisi akciğeri	Küflü arpa tanecikleri	Aspergillus clavatus
Akçaağaç kabuğu hastalığı	Kontamine ağaç kabukları	Cryostroma corticale
Sequoisis	Kontamine tahtalar	Graphium spp., kızılâğaç tozu, Pullularia spp.
Soya fasülyesi akciğeri	Hayvan yemi olarak soya fasülyesi	Soya fasülyesi dış kabuk antijeni
Tahta tozu HP	Kontamine tahta tozları	Bacillus subtilis, Alternaria
Gübre akciğeri	Gübre	Aspergillus spp., T. Vulgaris
Peynir işçisi akciğeri	Peynir ya da peynir kabuğu	Penicillium spp.
Odun hamuru işçisi hastalığı	Kontamine odun hamuru	Alternaria spp.
Tahta yontucu akciğeri	Kontamine odun talaşları	Rhizopus spp., Mucor spp.
Sera akciğeri	Sera toprağı	Aspergillus spp., Penicillium spp., Cryptostroma corticale
Kahve işçisi akciğeri	Yeşil kahve tozu	Bilinmiyor
Patates işçisi akciğeri	Patatesle beraber küflü otlar	Thermophylic actinomycetes, M. faeni, T. vulgaris, Aspergillus spp.
Tütün işçisi akciğeri	Küflü tütün	Aspergillus spp.
Şarap yapımıcısı akciğeri	Üzümlerdeki küf	Botrytis cinerea
Binicilik okulu akciğeri	Ahırdaki küflü saman	Thermophylic actinomycetes, M. faeni (S. rectivirgula), T. vulgaris
Evsel alerjik alveolitis	Çürümüş tahta	Fungi Serpula lacrymans, leucogrophana pinastr, Paecilomyces variotitii, Aspergillus fumigatus
	Hayvansal	
Güvercin besleyici akciğeri	Kuş dışkı, tüy, serumu	Değişmiş serum/tüy proteinleri
Hindi yetiştiricisi akciğeri	Hindi ürünleri	Hindi proteinleri
Tavuk besleyicisi akciğeri	Tavuk tüyü	Tavuk tüyü proteini
Yorgan akciğeri	Yorgan ve yastık	Kaz proteinleri
Laboratuvar çalışanı HP	Sıçan idrarı	Sıçan idrarı proteini
	Kimyasal maddeler	
TDI HP	Toluen diizosiyanat	Proteinler (alb+diğer)
MDI HP	Difenilmetan diizosiyanat	
HDI HP	Hekzametilen diizosiyanat	
	Diğerleri	
Ventilatör akciğeri	Kontamine nemlendiriciler, nem tutucular, ısıtma sistemleri	Thermophylic actinomycetes, T. candidus, T. vulgaris, Penicillium spp., Cephalosporium spp., Amoebae Klebsiella spp., Candida spp.
Bodrum katı akciğeri	Kontamine bodrum katları	Cephalosporium spp., Penicillium spp.
Sauna hastalığı	Sauna suyu	Aureobasidium spp.
Deterjan işçisi akciğeri	Deterjan enzimleri	Bacillus subtilis
Japon yaz evi HP	Ev tozu, kuş salgıları (?)	Tichosporon cutaneum
Sıcak banyo akciğeri	Tavandaki küf	Cladosporium spp.
Makine operatörü akciğeri	Kontamine endüstriyel sıvılar	Pseudomonas spp.
Saksafon akciğeri	Saksafon ağızlığı	Candida albicans
Kimyasal gübre akciğeri	Kontamine gübre	Streptomyces albus

**Tablo 2: Major antijen sınıflarına göre prototip hipersensitivite pnömonileri**

Antijen sınıfı	Özgün antijen	Hastalık
Bakteriler	Saccharopolyspora rectivirgula	Çiftçi akciğeri
Mantarlar	Trichosporon cutaneum	Yaz tipi HP
Mikobakteriler	Mycobacterium avium intracellulare	Jakuzi akciğeri
Proteinler	Değişmiş güvercin serumu	Güvercin besleyici akciğeri
Kimyasal ürünler	Diphenylmethane disocyanate (MDI)	MDI HP

tiplerinin tanımlanmaya devam etmesi, tanımsal ve endüstriyel uygulamalardaki değişim ve ürün çeşitliliği ile ilişkilidir. Örneğin, makine operatörü akciğeri, soğutma suyundaki *Pseudomonas* ile ilişkili bulunmuştur ve otomobil parçaları yapım işinde çalışan işçiler arasında HP olgularına rastlanması ile dikkat çekmiş ve tanımlanabilmiştir.<sup>6</sup> Onlarca riskli durumu akılda tutma güçlüğü nedeniyle sınıflamayı en sık karşılaşılan 5 ana antijen grubunda gelişen HP prototipleri olarak yapmak pratik görünmektedir (Tablo 2).<sup>7</sup>

HP sıklığı, iş yeri koşullarından, sorumlu etkenle ilişkili olarak işyerindeki risk faktörlerinden etkilenmektedir; bunlar antijen konsantrasyonu, temasın yoğunluğu ve süresi, antijenin suda eriyebilirliği, parçacık büyüklüğü ve solunumsal koruma uygulamalarıdır.<sup>3</sup> Yine de aynı işyerinde çalışan herkeste hastalık gelişmemesi, kişisel yatkınlık artırıcı faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.<sup>8</sup>

HP gelişimi için, geniş bir spektrumda yer alan ve çoğunlukla organik ya da düşük molekül ağırlıklı kimyasal ajanların inhalasyonu yoluyla temas gereklidir. Bu ajanlar immunolojik olarak başlatılan bir inflamasyona yol açarlar ve sonuçta olay akciğer hasarına dek ilerleyebilir. Her ne kadar adında “hipersensitivite” veya “alerjik” terimleri geçse de HP atopik bir hastalık değildir ve burada IgE ya da eozinofillerle ilişkisi olmayan bir inflamasyon söz konusudur.<sup>1-3</sup>

## Tanı Yöntemleri

Tanı için öyküde temasın saptanması çok önemlidir. Hatta çok zaman, uygun klinik, radyolojik ve biyopsi alınmışsa patolojik bulgular, ancak riskli bir iş kolunda çalışma ya da çevresel temas öyküsünün varlığı ile “Hipersensitivite pnömonisi” tanısına ulaşabilirler. Kuşkulanan için bazı yakınmaların varlığı ve bu yakınmaların tablonun akut, subakut veya kronik oluşuna göre zamansal değişimleri gereklidir.<sup>1-3</sup> Bu sınıflamanın, özellikle subakut formun ayırt edilme güçlüğüne dikkat çekilerek, gereksinimleri karşılamadığı belirtilmiş ve yerine aktif ve sekel olarak iki gruba ayırma önerisi sunulmuş ancak kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır.<sup>9</sup>

**1. Yakınma ve bulgular:** En sık rastlanan yakınmalar, nefes darlığı ve öksürüktür. Örneğin, çiftçiler arasında bu yakınmalara sahip olan dolayısıyla da çiftçi akciğeri olarak tanı alanların oranı %0.5-5 arasında değişmektedir. Saman kurutma yöntemlerinin kullanıldığı çiftliklerde olasılık az iken nemli ve yağmurlu bir yaz mevsiminden sonra sıklık yüksektir.<sup>1</sup> Türkiye’den bildirilen HP olgularında en sık form kronik HP (%58.8) olarak saptanmıştır.<sup>5</sup> Sağ kalım oranı daha düşük ve temas kesilse

de tedaviye yanıt şansı daha az olan bu formun daha sık olması, mesleksi temasa karşın akut ve subakut formların göz ardı edilmesinden, dolayısıyla tanının gecikmesinden kaynaklanıyor olabilir. Kronik formu idiyopatik pulmoner fibrozisten ayırmak çok zaman güçtür, burada da yine meslek sorgulaması önem kazanır.

Akut formda geçici ateş, titreme, hipoksemi, miyaljiler, artraljiler, baş ağrısı, bulantı gibi grip benzeri yakınmalar yanında sıklıkla dispne ve öksürük görülür. Bu yakınmalar, temastan 2-9 saat sonra ortaya çıkar ve özgün bir tedavi verilmeksizin 12-72 saatte geçer ya da daha yoğun temaslarda biraz daha uzun sürebilir. Özgün olmayan yakınmaları ve geçiciliği nedeniyle hasta ilk ataklarda tanı alamayabilir. Subakut olan form, yineleyen epizodlarla oluşur ve prodüktif öksürük, dispne, yorgunluk ve kilo kaybı ile seyredir. Sıklıkla acil olarak hastaneye yatış gerektirir. Günler ve haftalarca sürebilir, yineleyicidir. Kronik form daha sinsi seyirlidir; hastanın öyküsünde başlardaki epizodlar dikkat çekmese de zaman içinde ilerleyici nitelikte öksürük, dispne, yorgunluk ve kilo kaybı olabilir.<sup>1,3</sup>

Diğer birçok akciğer hastalığının tersine, HP olgularının %80-95’i sigara içmeyen kişilerdir.<sup>2</sup> Ancak nedeni bilinmeyen bu durum, sigara içen bir hastada HP tanısını dışlamaya yetecek denli güçlü bir bulgu değildir. Öte yandan sigara içiminin kronik HP formu ile ilişkili olduğu ve prognozu kötüleştirdiği de belirtilmektedir.<sup>10</sup>

Fizik bakıda sıklıkla takipne, dispne ve her iki akciğerde duyulan inspiratuvar raller ve bazen de inspiratuvar fazda duyulabilen martı sesi (squake) bulunur. İspiratuvar rallerin görülme sıklığı HP’de 4.5 kat fazladır (OR; %95 CI 1.8-11.7) (Tablo 3).<sup>11</sup> Türkiye’den bildirilen olguların %66.6’sında raller duyulduğu belirtilmiştir.<sup>5</sup> Nadiren siyanoz görülebilir. Kronik formda kor pulmonale eşlik ettiğinde sağ kalp yetmezliği bulguları tabloya eklenir. Çomak parmak sıklıkla kronik formda görülmektedir.

**Tablo 3: Major antijen sınıflarına göre prototip hipersensitivite pnömonileri**

Değişken	OR (%95 CI)
Bilinen bir antijen ile temas	38.8 (11.6-129.6)
Pozitif presipitan antikor	5.3 (2.7-10.4)
Yineleyici semptomlar	3.3. (1.5-7.5)
İspiratuvar raller	4.5 (1.8-11.7)
Temastan 4-8 sa sonra semptomlar	7.2 (1.8-28.6)
Kilo kaybı	2.0 (1.0-3.9)

Ateş yüksekliği daha çok akut ve bazen de subakut formda görülmektedir.

Tanı için kriterler son zamanlarda gözden geçirilmiş ve olası temas varlığında HP ile uyumlu klinik, solunum fonksiyon testine ilişkin ve radyolojik bulguların da bulunması halinde tanının büyük oranda konabileceği ve bronkoalveoler lavaj bulguları, serumda presipitan antikor aranması, akciğer parankiminden alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemenin tanıyı destekleyeceği bildirilmektedir.<sup>1-3</sup> Tanıda destekleyici nitelikteki bazı değişkenlerin görece risk oranları Tablo 3'de verilmiştir; bunlar arasında en yüksek değer bilinen bir antijen ile temasa aittir.<sup>11</sup> Bu nedenle akılda bulundurulmalıdır ki tanıda iyi bir öykü ve fizik incelemenin yeri çok önemlidir ve temas, uyumlu yakınmalar ve klinik olmadıkça diğer tanı testlerinin değeri sınırlıdır. Cormier ve ark., 43 mandıra işçisinden 27'sini 20 yıl sonra yeniden değerlendirmişler ve presipitan antikor pozitifliği ile asemptomatik lenfositik alveolitin uzun dönem klinik sonuçlar üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı sonucuna varmışlardır.<sup>12</sup>

**2. Solunum fonksiyon testleri:** Genellikle restriktif ventilatuvar defekt saptanır. Düşük FVC, normal ya da yüksek FEV<sub>1</sub>/FVC oranı yanında akciğer volümleri düşük bulunabilir.<sup>1,2</sup> Ayrıca CO difüzyon kapasitesi de sıklıkla düşük bulunmaktadır; bu erken ve duyarlı bir bulgudur. Difüzyon testi sonucunun normal bulunma oranı, HP çalışmasında %22 olarak saptanmıştır.<sup>11</sup> Sigara içmeyen HP olgularda obstrüktif ventilatuvar defekt saptanması, hava yollarındaki granülomatöz yangıya ya da eşlik eden amfizeme bağlı olabilir. Bu durumda hava hapsi nedeniyle rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesi içindeki oranı artmış olarak bulunur. Sigara içen HP hastalarında restriktif ve obstrüktif defektler bir arada bulunabilir.

**3. Radyolojik bulgular:** Akciğer röntgenogramlarında %20 olguda patoloji saptanmamaktadır. HP ile uyumlu olabilecek radyolojik bulgular, buzlu cam görünümü, nodüller ve çizgisel yamalı dansitelerdir; genelde yaygın olarak görülseler de apeks alanları korunmuş olabilir.<sup>3</sup> Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde (YÇBT) saptanabilen ve HP tanısından kuşkulandırılmasına yardımcı olacak patolojik bulgular, buzlu cam dansitesi, mikronodüller (sıklıkla sekonder pulmoner lobül merkezinde-sentrilobüler-), mozaik atenuasyon, amfizem ve balpeteği görünümüdür.<sup>1-3</sup> YÇBT ile lezyonların niteliği, dağılımı ve yaygınlığı ortaya konabilmektedir.

**4. Bronkoalveoler lavaj:** Genellikle lenfositik alveolit saptanır; CD<sub>8</sub> düzeyi daha fazla yükselmiş ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranının düşük oluşu ile sarkoidozla ayırıcı tanısı yapılabilir.<sup>1-3</sup>

**5. Presipitan antikor:** HP olgularında her zaman sorumlu antijen bilinmemektedir. Ayrıca temas olduğu halde presipitan antikorların zaman içinde kaybolabilmesi ya da önemli düzeyde bir temas olmadan da presipitan antikorların pozitif bulunabilmesi nedeniyle tanı koymada ya da tanıyı dışlamada çok değerli değildir. Presipitan antikorun varlığı hastalık anlamı taşımadığı gibi antikor yokluğu da temas olmadığını göstermemektedir.<sup>1-3</sup> Ör-

neğin; *Saccharopolyspora rectivirgula* ile temas edenlerin %10'unda antikor pozitifdir ve ancak %0.3 oranında HP gelişir. Öte yandan laboratuvarlarda yaygın olarak bakılamamaları ve pek çok antijene özgü presipitan antikor araştırmasının yapılabileceği uygun ticari testler bulunmadığı için tanı değerleri kısıtlanmaktadır.

**6. Histopatolojik bulgular:** Bronkoskopik olarak alınan parankim biyopsilerinde ve akciğer biyopsisi yapılan hastaların örneklerinde granülomatöz yangı saptanması, diğer bulgularla birleştirilerek HP tanısına destek verebilir. Ancak tanıda kuşkular var veya tedaviye beklenen yanıt alınmamış ise hasta biyopsi için yönlendirilmelidir. Tanısal yarar %30 ile %100 arasında değişik oranlarda bildirildiği gibi biyopsi sonucunun tedavi yaklaşımında değişikliğe yol açma oranı %46-75 arasında değişmektedir.<sup>3</sup> Bu değişkenliğin nedeni hasta seçim kriterleri, biyopsi alınma zamanlaması ve patoloğun deneyimi olabilir.

**Tedavi ve korunma:** Temasın sonlandırılması hem hastalıktan korunmak için hem de tedavide en önemli adımdır. Sorumlu etken ile işyeri ortamında karşılaşmaktaysa bu temasın ortadan kalkması hastalık seyrini etkileyen temel yaklaşımdır. Kişisel ve ortama ilişkin iş güvenliği korunma yöntemleri (maske takılması ve havalandırmanın iyi olması gibi) alınmalıdır. Sağlıklı işyeri koşullarının istisnasız bütün işkollarında uygulanması, sağlıklı yaşama hakkı için zorunludur.

Kortikosteroidlere akut ve subakut formlarda, yakınmaların gerilemesi ve ağır fizyopatolojik bozuklukların düzelmesi şeklinde iyi yanıt alınsa da kortikoterapinin uzun dönem sonuçlarını değiştirmedeği gösterilmiştir. Farklı görüşler olsa da tedavi endikasyonu konusunda Prednizon ya da Prednizolon 40-60mg/G dozunda başlanıp 2 hafta verildikten sonra dozu azaltılarak 2-4 haftada kesilmesi önerilmektedir.<sup>1</sup> Genelde 6 aydan daha uzun tedavi vermemek gerekir.<sup>3</sup>

Akciğer YÇBT'sinde balpeteği ve traksiyon bronşektazisi görünümüleri ile ortaya konabilen fibrozis varlığında prognoz kötüdür. Temastan kaçınmak halen en geçerli birincil, ikincil ve üçüncül korunma yöntemidir.

## Kaynaklar

1. Enelow RI. Hypersensitivity pneumonitis. In: Fishman AP, Elias JA; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Mc Graw Hill Companies; 2008: 1161-1172.
2. Gözü A, Uğurman F. Hipersensitivite pnömonileri. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B; eds. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara; Mesut Matbaacılık 2006: 75-92.
3. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 401-411.
4. Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, Henneberger PK, et al. 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(5): 334-341.
5. Cimrim AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. Tuberk Toraks 2010; 58(3): 242-251.
6. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J et al. Chest 1995; 108: 636-641.
7. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Orphanet journal of rare diseases. 2006; 1: 25-34.

8. Cormier Y, Girard M. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10: 99-103.
9. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J-C, et al. Classification of Hypersensitivity Pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 161-166.
10. Munakata M, Tanimura K, Ukita H, et al.: Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates clinical outcome. *Intern Med* 1995; 34: 966-971.
11. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, et al. HP Study Group: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-958.
12. Cormier Y, Létourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur Respir J.* 2004; 23(4): 523-525