

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN PNEUMONITIS HIPERSENSITIVITAS

I Wayan Darya, Ida Bagus Ngurah Rai

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: daryawayan@yahoo.co.id

SUMMARY

Hypersensitivity pneumonitis (HP), or extrinsic allergic alveolitis, is a group of immunologically mediated lung diseases in which the repeated inhalation of certain finely dispersed antigens of a wide variety, mainly including organic particles or low molecular weight chemicals, provokes a hypersensitivity reaction with granulomatous inflammation in the distal bronchioles and alveoli of susceptible subjects. HP can be classified as acute, subacute, and chronic form. Clinically its presented as fever, fatigue, myalgia, cough and shortness of breath after exposed and physical finding with fever, takipneu, diffuse rhales bibasal. Chest radiograph showed diffuse micronodular pattern or ground-glass appearance on lower and mid field lung only found on ten perse10%n of cases. HRCT can show more specific abnormalities of the lung. Lung function test describe restrictive type. Hystopathologic features are noncaseating granulomas, giant cells with a lot of nucleus, and mononuclear cells infiltration. The most diagnostic criteria used is made by Richerson et al. the history and physical findings and pulmonary function tests indicate an interstitial lung disease, the X-ray film is consistent, there is exposure to a recognized cause, and there is antibody to that antigen. Being an immune reaction in the lung, the most obvious treatment of HP is avoidance of contact with the offending antigen. Systemic corticosteroids represent the only reliable pharmacologic treatment of HP but do not alter the long-term outcome. On the acute HP, prednisone administrate 1 mg/kgBW/day or its equivalent dose for 7 – 14 days than tapering off foe 2 – 6 weeks.

Keywords: hypersensitivity pneumonitis, criteria, cortocosteroid

PENDAHULUAN

Pneumonitis hipersensitivitas / *hypersensitivity pneumonitis* (HP), atau alveolitis alergik ekstrinsik merupakan sekelompok penyakit paru yang dimediasi oleh proses imunologi akibat dari paparan berulang dari antigen yang terdispersi saat inhalasi utamanya oleh partikel organik atau bahan kimia bermolekul rendah yang selanjutnya memprovokasi reaksi hipersensitivitas dengan inflamasi granulomatus di bronkiolus distalis dan alveoli pada subyek yang peka.¹ Penyakit ini pertama kali disampaikan di Iceland pada tahun 1874 dan diberi nama *heykatarr*.²

Penyakit ini merupakan akibat dari interaksi antara antigen eksternal dengan sistem imun pejamu. Hal ini harus dibedakan dengan reaksi inflamasi non-alergi seperti *inhalation fevers*, alveolitis toksik, dan sindroma toksik debu organik yang juga dihubungkan dengan akibat inhalasi debu organik tetapi terjadi akibat reaksi paparan tunggal terhadap kadar debu organik kadar tinggi dan terjadi pada mereka yang sebelumnya belum pernah terpapar. Pada reaksi toksik ini, individu yang peka yang mendapatkan paparan yang sama akan memberikan gambaran klinik yang sama. Berbeda halnya dengan HP, hanya sebagian kecil mereka yang

terpapar oleh antigen tersebut bermanifestasi sebagai penyakit.¹

EPIDEMIOLOGI

Seperti kebanyakan penyakit paru interstitial, HP merupakan kasus yang jarang. Pada studi berbasis populasi didapatkan insiden per tahun penyakit paru interstitial sebesar 30 per 100.000 penduduk, dan 2% dari penyakit paru interstitial adalah HP.³

Prevalensi HP berbeda-beda diantara negara dan dipengaruhi oleh cuaca, musim, kondisi geografi, kebiasaan merokok, proses kerja yang berbeda. Survei-survei untuk mendapatkan data HP semuanya menggunakan kuisioner sehingga ketepatan diagnosis diragukan serta menimbulkan diagnosis yang berlebihan. Studi besar yang dilakukan pada para petani di enam kabupaten di Finlandia mendapatkan insidensi HP yang masuk rumah sakit sebesar 5 per 10.000 petani per tahun, sedangkan di Swedia didapatkan insiden 2–3 per 10.000 petani per tahun.¹ Suatu studi epidemiologi di Spanyol menunjukkan rasio laki : wanita adalah 1,2 : 1, dengan usia rata-rata penderita HP 61 tahun \pm 0,7 tahun.²

ANTIGEN HP

HP dapat diprovokasi oleh berbagai jenis antigen, termasuk bakteri (seperti *Thermophilic actinomyces*), jamur (seperti *Trichosporon cutaneum*), protein binatang (seperti burung) dan kemikal (seperti *diisocyanates*). Karena beragamnya antigen penyebab, banyak individu yang terpapar oleh penyebab sindroma ini merupakan bagian dari lingkungan pekerjaannya, rumah, atau tempat rekreasi. Pekerjaan yang kontak dengan vegetasi jamur menimbulkan sindroma spesifik seperti pada petani, pekerja *mushroom*, pekerja gula tebu. Pekerja kantor juga bisa terpapar oleh *Thermophilic actinomyces* melalui pendingin ruangan yang terkontaminasi. Lingkungan rumah merupakan sumber

antigen yang paling banyak.¹ Di Jepang, *summer type* HP merupakan bentuk HP yang paling banyak dan ini disebabkan oleh kontaminasi rumah oleh *T. cutaneum*.⁴ Paparan antigen di tempat rekreasi terjadi pada mereka yang ikut serta lomba burung, air terkontaminasi oleh jamur *pullularia*, kontaminasi *Candida albicans* pada peniup saksopon.¹

Lebih dari 300 penyebab HP dilaporkan. Pada tabel 1 disajikan beberapa penyebab HP yang banyak dijumpai. Walaupun terdapat berbagai jenis antigen yang memprovokasi HP, tetapi terdapat karakteristik tertentu dari antigen tersebut yang berbeda dengan antigen yang memprovokasi asma bronkhiale. Karakteristik antigen yang dapat memprovokasi HP: diameter < 3 μ m yang dapat diinhalasi mencapai percabangan bronkiolus terminalis dan alveoli selanjutnya akan dibersihkan oleh drainase limfatik lokal ke kelenjar getah bening hilus yang sangat penting untuk menginduksi respon antibodi imunoglobulin-G (IgG). Sedangkan antigen yang memprovokasi asma memiliki karakteristik diameter ~ 30 μ m dan cenderung terdeposit di jalan nafas proksimal, selanjutnya akan memprovokasi respon antibodi IgE pada subyek atopi. Tetapi antigen tunggal kadang-kadang dapat memproduksi kedua tipe respon tersebut dan biasanya partikel yang lebih besar dapat mencapai alveoli setelah mengalami degradasi atau dilarutkan dalam sekresi paru. Antigen HP juga memiliki kekuatan sebagai adjuvan untuk mengaktivasi komplemen melalui jalur alternatif, menstimulasi makrofag alveolar dan meningkatkan respon imun seluler tipe lambat. Sebagai contoh, dinding sel jamur dan ragi mengandung b-(1–3)-D-glucan, yang dapat mengaktifkan makrofag alveolar setelah berinteraksi dengan reseptor spesifik menyebabkan pelepasan interleukin (IL)-1 dan *tumour necrosis factor* (TNF)- α . Banyak antigen yang resisten terhadap degradasi.¹

Tabel 1. Agen penyebab HP²

Penyakit	Sumber paparan	Antigen utama
<i>Farmer's lung</i>	Jerami berjamur	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> (<i>Micropolyspora faeni</i>)
Bagasosis	Serat-serat gula tebu jamuran	<i>Thermoactinomyces sacchari</i>
<i>Grain handler's lung</i>	Gabah jamuran	<i>S. rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
<i>Humidifier/air-conditioner lung</i>	Sistem pengatur udara yang terkontaminasi	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>
<i>Bird breeder's lung</i>	Burung dara, unggas, binatang pengerat	Protein burung atau binatang
<i>Cheese worker's lung</i>	Keju jamuran	<i>Penicillium casei</i>
<i>Malt worker's lung</i>	Gandum jamuran	<i>Aspergillus clavatus</i>
<i>Paprika splitter's lung</i>	Debu paprika	<i>Mucor stolonifer</i>
<i>Mollusk shell hypersensitivity</i> <i>Chemical worker's lung</i>	Debu kerang Bahan-bahan dari plastik, busa poliuretan, karet	Kerang laut <i>Trimellitic anhydride</i> , <i>diisocyanate</i> , <i>methylene diisocyanate</i>

KEPEKAAN GENETIK DAN FAKTOR PEJAMU

Hanya 5-15% dari individu yang terpapar antigen menderita HP. Banyak subyek yang terpapar antigen menimbulkan sensitisasi dalam bentuk respon imun humoral atau seluler, tetapi tidak mengalami progresi menjadi penyakit. Faktor genetik mempengaruhi berbagai komponen respon imun pada penyakit yang berbeda. Sebagai contoh, atopi dihubungkan dengan lokus pada kromosom 11 yang mengkode gen untuk afinitas tinggi pada reseptor IgE, dan sitokin gen polimorfism dihubungkan dengan rejeksi transplantasi organ. Pada HP beberapa gen polimorfism memiliki peran penting, responder tinggi terhadap TNF- α berisiko

tinggi menderita *farmer's lung* dan *pigeon fancier's lung*. Polimorfism dari *fragment crystallizable* (Fc)-receptor juga berperan penting dalam menentukan respon antibodi spesifik terhadap sebuah antigen.¹

Pada beberapa penyakit paru dimediasi imun menunjukkan bukti adanya peran predisposisi genetik, dengan adanya faktor lingkungan tertentu menimbulkan ekspresi penyakit. *Beryllium lung disease* merupakan contoh klasik fenomena ini. Subyek dengan *human leukocyte antigen* (HLA) type, HLA-DPB1 Glu-69 peka menderita penyakit ini karena peran tipe HLA ini dalam mengikat berilium dan mempresentasikannya pada reseptor sel T. Beberapa studi menunjukkan peningkatan kejadian *fancier's lung disease* pada HLA DR 7 pada

populasi Meksiko, HLA B8 pada fancier's lung dan *farmer's lung disease* pada populasi Kaukasia, dan HLA-DQw3 pada *Japanese summer-type* HP.^{1,5}

FAKTOR LINGKUNGAN DAN KOFAKTOR

HP merupakan penyakit alergi sehingga peran faktor paparan merupakan hal yang paling penting. Faktor risiko lingkungan, termasuk konsentrasi antigen, lamanya paparan, ukuran partikel, frekuensi (atau kekerapan) paparan, kelarutan partikel, pemakaian perlindungan pernafasan akan mempengaruhi prevalensi, beratnya, kelatnan dan perjalanan penyakit. Secara umum dipercaya bahwa HP akut biasanya akibat dari paparan yang sangat intensif, paparan intermiten antigen dihirup, sedangkan HP subakut akibat dari paparan yang kurang intensif tetapi terus menerus, walaupun hubungan ini tidak sepenuhnya diakui. HP kronik mungkin akibat perjalanan dari HP akut atau subakut, tetapi juga bisa timbul dari paparan jangka lama dengan kadar antigen yang rendah.⁶

Faktor-faktor paparan tersebut sangat jelas digambarkan pada *farmer's lung*. Terjadinya *farmer's lung* sangat erat dengan konsentrasi mikroorganisme di udara, umumnya terjadi pada akhir musim dingin karena pemberian makan ternak menggunakan jerami yang telah tersimpan, atau pada daerah dengan curah hujan tinggi biasanya memberikan makanan yang lembab pada ternak sehingga memungkinkan proliferasi mikroorganisme.⁷

Berbagai faktor mempengaruhi interaksi mendasar antara stimulus antigen dan respon imun pejamu. HP lebih banyak ditemukan pada bukan perokok daripada perokok.¹⁶ Beberapa penjelasan diduga: merokok akan menurunkan respon IgG terhadap antigen terinhalasi, mempengaruhi produksi sitokin dan menurunkan fungsi makrofag sehingga menurunkan risiko terjadinya HP.⁸ Subyek yang sudah tersensitisasi antigen, manifestasi klinik timbul setelah terpresipitasi

oleh adanya tambahan inflamasi paru non-spesifik, ini jelas terlihat pada subyek yang telah terpapar lama dan sering sudah bertahun-tahun dimana subyek dalam keadaan keseimbangan dengan antigen dengan tanpa gejala. Sebagai contoh, McGavin melaporkan dua petani yang terpapar jerami dalam waktu lama tetapi yang mengalami *farmer's lung* hanya petani yang sesudah mengalami infeksi *Mycoplasma pneumoniae*. Demikian juga Dakhama *et al.*⁹ melaporkan terdeteksi virus *influenza A* dengan cara PCR pada saluran nafas bawah penderita HP akut.

PATOGENESIS

Adanya presipitasi antibodi yang melawan ekstrak jamur jerami yang ditemukan pada sebagian besar penderita *farmer's lung* menimbulkan kesimpulan bahwa HP merupakan penyakit akibat mediasi reaksi kompleks imun.^{1,10} Tetapi penelitian-penelitian HP pada model manusia dan binatang menunjukkan bukti pentingnya peranan *cell-mediated hypersensitivity*. Reaksi yang paling dini (akut) ditandai dengan peningkatan lekosit polimorfonuklear (PMN) di dalam alveoli dan saluran nafas kecil. Lesi dini ini diikuti oleh masuknya sel-sel mononuklear ke dalam paru dan membentuk granuloma-granuloma yang merupakan hasil dari reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang klasik (*T cell mediated*) terhadap inhalasi berulang antigen dan materi *adjuvant-active*. Studi terakhir pada binatang menunjukkan bahwa penyakit ini dimediasi sebagai *classic TH1 cell-mediated immune response* terhadap antigen.¹⁰

Bronchoalveolar lavage (BAL) pada pasien HP secara konsisten mendemonstrasikan adanya peningkatan jumlah limfosit T pada cairan bilasan (penemuan ini juga ditemukan pada penyakit paru granuloma lainnya). Pasien yang terakhir atau terpapar antigen terus menerus memiliki peningkatan lekosit PMN pada cairan bilasannya. Juga dilaporkan adanya

peningkatan jumlah sel *mast*. Kebanyakan pasien pada fase penyembuhan dari fase akut, limfosit T pada cairan bilasan predominan oleh subset sel T CD8+. Pada pasien yang baru-baru saja terpapar oleh antigen, jumlah subset sel T CD4+ meningkat pada cairan bilasan bronkoalveolar. Hal yang sama juga didapatkan pada mereka yang terpapar antigen yang sama tetapi asimtomatik. Observasi ini dan yang lainnya pada model binatang menunjukkan adanya modulasi aktif pembentukan granuloma pada paru oleh sel T imunoregulator dan dihubungkan dengan sitokin pada kelainan ini.¹⁰

KLASIFIKASI HP

Presentasi klinik HP secara klasik diklasifikasi kedalam 3 bentuk yaitu akut, subakut, dan kronik. Pada bentuk akut, penderita mengeluh seperti serangan flu berupa panas, menggigil, nyeri otot, lesu, sakit kepala dan mual-mual yang timbul dalam 2 – 9 jam paska paparan, umumnya berlangsung selama 6 – 24 jam dan berakhir dalam hitungan berjam-jam sampai dengan beberapa hari setelah paparan dihentikan. Keluhan batuk-batuk dan sesak nafas umumnya ada. Pada pemeriksaan fisik didapatkan penderita demam, takipneu, ronkhi halus difus di kedua basal paru. Pada bentuk subakut/intermiten, penderita secara bertahap mengalami batuk, dispneu, anoreksi, dan penurunan berat badan yang berlangsung beberapa hari sampai berminggu-minggu, serta adanya riwayat serangan yang berulang sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan sama seperti pada bentuk akut tetapi kurang berat dan berlangsung lebih lama. Pada HP kronik, penderita biasanya jarang menyampaikan adanya serangan episode akut, penderita mengalami perjalanan penyakit yang insidius berupa batuk, dispneu progresif, fatigue, dan penurunan berat badan. Biasanya fatigue dan penurunan berat badan merupakan hal yang dominan pada bentuk kronik. Penghentian dari paparan

memberikan hasil perbaikan klinis yang sedikit. Pada pemeriksaan fisik jelas penderita kurus, takipneu, distres respirasi, ronkhi inspirasi pada bagian paru bawah, 50% penderita disertai dengan jari tabuh.^{2,3}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan laboratorium darah memiliki peran sedikit, sering ditemukan adanya leukositosis dan neutofilia, peningkatan laju endap darah, dan peningkatan kuantitatif imunoglobulin dan *C-reactive protein*. Adanya presipitasi IgG antibodi yang melawan antigen potensial mengindikasikan paparan dan sensitisasi sebelumnya. Banyak pasien dengan klinis penyakit tidak terdeteksi antibodi karena uji dengan antibodi yang tidak sesuai atau berkurangnya paparan.²

Pemeriksaan rontgen dada ditemukan pada HP akut tampak gambaran pola mikronodular difus (densitas *ground-glass* pada zona paru tengah dan bawah), ditemukan gambaran normal pada 10% pasien. Pada HP subakut tampak opasitas retikular atau mikronodular yang dominan pada zona paru tangan-atas. Pada HP kronik tampak perubahan fibrosis progresif dengan hilangnya volume paru khususnya lobus atas, gambaran opasitas *ground-glass* atau nodular tidak ada lagi. Juga kadang ditemukan gambaran emfisema.²

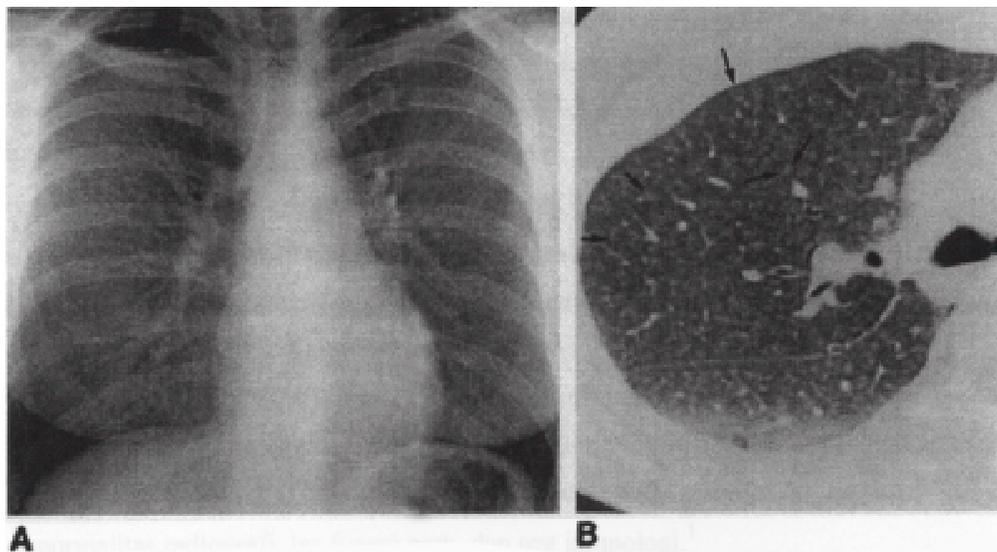
Gambaran foto polos dada mungkin normal walaupun sudah terjadi penurunan fungsi paru dan pada kondisi ini pemeriksaan *high-resolution CT scan* (HRCT) lebih sensitif. Dua peran HRCT pada penyakit paru interstisial adalah mendeteksi dan mengetahui karakteristik penyakit paru pada subyek yang foto polos dadanya normal. Linch *et al.*¹¹ melakukan studi terhadap karyawan kolam renang yang terpapar bioaerosol mendapatkan hanya satu dari 11 pasien HP yang mengalami kelainan foto polos dan lima mengalami kelainan pada pemeriksaan HRCT. Sensitivitas HRCT untuk mendeteksi HP pada studi ini adalah 45%. HRCT dapat menunjukkan dengan jelas tipe dan distribusi

abnormalitas parenkim pada pasien HP, walaupun bukan patognomonik, temuan HRCT berupa nodul sentrolobular, peribronkial sangat menyokong HP kronik.¹² Pada HP akut tampak adanya bayangan opak *ground-glass* atau peningkatan radiodensitas difus, pada subakut tampak mikronodul difus, bayangan *ground-glass* yang melemah, udara terperangkap lokal, dan perubahan fibrotik ringan, sedangkan pada fase kronik tampak nodul multipel sentrolobuler dengan beberapa bayangan *ground-glass* yang melemah, radiolusen/udara terperangkap, fibrosis luas dan bayangan sarang tawon.^{2,12}

Tes fungsi paru menunjukkan pola ventilasi restriktif dengan penurunan kapasitas vital paksa, kapasitas total, dan aliran udara yang masih baik pada

HP akut dan subakut. Pada HP kronik umumnya didapatkan pola restriktif yang berat atau campuran obstruktif dan restriktif. Kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida menurun pada semua bentuk HP.¹⁰

Tes provokasi inhalasi kadang-kadang direkomendasikan dengan pemberian paparan ulang terhadap lingkungan sebagai penyebab yang diduga. Pada penderita ini akan timbul demam, malaise, sakit kepala, ronkhi pada kedua lapang paru dan penurunan kapasitas vital paksa dalam 8-12 jam setelah paparan.² Studi ini telah digambarkan berguna untuk membedakan antara Hp dan penyakit interstitial paru lainnya, test ini sebaiknya dilakukan pada sentra-sentra tertentu dimana perlu pertimbangan kepentingan keamanan dan akurasinya.¹⁰



Gambar 1. Gambaran foto polos dada dan HRCT scan dada pada penderita HP. (A) menunjukkan pola densitas *ground-glass* pada kedua lapang paru. (B) menunjukkan hasil HRCT scan pada lobus kanan atas paru tampak sejumlah nodul sentrolobular kecil-kecil dan pola densitas *ground-glass* difus¹²

Pemeriksaan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dapat menyokong diagnosis HP. Adanya limfositosis (>20%) tidak spesifik tetapi sangat membantu penegakkan diagnosis. Peningkatan jumlah sel T CD8 dan rasio CD4 : CD8 kurang dari 1 merupakan diagnostik. Adanya abnormalitas cairan BAL (baik perubahan seluler maupun antibodi spesifik) juga ditemukan pada individu asimtomatik yang terpapar antigen.² Orang-orang ini bukanlah mengalami kondisi subklinik HP karena setelah diikuti 20 tahun mereka bukan mengalami subklinik HP. Juga penyakit-penyakit

lainnya seperti sarkoidosis, penyakit paru interstitial yang dihubungkan dengan penyakit kolagen vaskular, silikosis, *bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, pneumonitis terinduksi obat juga mengalami limfositosis alveolar. Adanya pemeriksaan BAL limfositosis pada pasien dengan penyakit paru interstitial yang tidak diketahui penyebabnya haruslah kita memikirkan kemungkinan HP.³

Biopsi paru bisa didapatkan dari biopsi transbronkial ataupun pembedahan pada kasus yang lanjut. Didapatkan granuloma non-kaseosa, kecil-kecil di dekat bronkiolus respirasi atau terminalis; banyak ditemukan sel raksasa berinti banyak, infiltrasi sel mononuklear (limfosit dan sel plasma) yang berkelompok pada dinding alveolar, adanya histiosit besar dengan sitoplasma berbusa di daerah interstisium. Fase subakut/kronik ditandai dengan triad bronkiolitis alveolar, fibrosis interstitial/inflamasi fibrosis, dan granuloma-granuloma non-nekrosis kecil. Triad ini ditemukan pada 80% kasus.¹⁷

KRITERIA DIAGNOSIS

Sangat sulit membedakan HP dari penyakit paru lainnya seperti asma atau PPOK yang juga diprovokasi oleh iritan inhalan nonspesifik dan dari sindroma yang dimediasi non-imunologi seperti sindroma toksik debu organik dan demam inhali. Beragam dan perjalanan dinamik HP membuat kesulitan dalam membuat kriteria diagnostiknya. Tidak ada gambaran klinik dan tes laboratorium tunggal sebagai diagnostik penyakit HP, diagnosis dibuat berdasarkan kombinasi gambaran klinik, abnormalitas radiografi, tes fungsi paru, dan test imunologi.¹

Sejumlah kriteria diagnostik untuk menegakkan diagnosis HP telah direkomendasikan seperti pada tabel 2. Kriteria diagnostik yang paling banyak digunakan adalah kriteria diagnostik yang dibuat oleh Richerson *et al.*. Tidak satu pun kriteria-kriteria tersebut yang telah

divalidasi, sehingga akurasi diagnostik juga tidak diketahui. Semua kriteria-kriteria ini sensitif untuk mendiagnosis HP pada pasien-pasien risiko tinggi tetapi spesifisitasnya terbatas pada lingkungan kerja yang prevalensi penyakit paru lainnya tinggi.³

Tabel 2. Kriteria diagnostik HP untuk penggunaan klinik³

Pengarang	Kriteria mayor	Kriteria minor
Terho	<ol style="list-style-type: none"> terpapar oleh antigen (riwayat aerobio-logical atau pemeriksaan mikrobiologi lingkungan, atau pengukuran antigen terhadap antibody IgG spesifik); gejala sesuai dengan kondisi HP dan memburuk beberapa jam setelah paparan antigen; infiltrat paru sesuai dengan kondisi HP pada foto polos dada 	<ol style="list-style-type: none"> rhonki kasar di basal paru penurunan kapasitas difusi paru saturasi oksigen menurun atau normal pada saat istirahat tetapi menurun saat aktivitas defek restriktif ventilasi pada pemeriksaan spirometri gambaran histologi sesuai dengan HP tes provokasi positif baik melalui paparan kerja atau <i>inhalation challenge</i>
Richerson <i>et al.</i>	<ol style="list-style-type: none"> adanya riwayat dan pemeriksaan fisik serta tes fungsi paru yang mengindikasikan 	

penyakit paru interstitial		pemeriksaan foto polos dada atau HRCT	istirahat maupun sedang beraktivitas
2. konsisten dengan hasil pemeriksaan foto polos dada		4. cairan BAL limfositosis	
3. adanya paparan yang diduga sebagai penyebab		5. gambaran histologi paru sesuai dengan HP	
4. adanya antibodi terhadap antigen paparan		6. positif terhadap uji provokasi paparan (<i>natural challenge</i>)	

Cormier <i>et al.</i>	1. paparan yang sesuai	1. episode febris rekuren
	2. rhonki inspirasi	2. penurunan tes kapasitas difusi
	3. alveolitis limfositik (jika BAL dikerjakan)	3. adanya antibodi terhadap antigen HP
	4. dispneu	4. granuloma pada biopsi paru (biasanya tidak diperlukan)
	5. infiltrat pada foto polos dada atau HRCT	5. terjadi perbaikan setelah penghentian kontak atau terapi yang sesuai

Schuyler <i>et al.</i>	1. gejala-gejala sesuai dengan HP	1. rhonki bibasal
	2. bukti adanya paparan antigen yang sesuai berdasarkan riwayat atau deteksi antibodi pada serum atau pemeriksaan BAL	2. penurunan tes fungsi kapasitas difusi
	3. gambaran sesuai dengan HP pada	3. hipoksemia arteri baik saat

Walaupun karakteristik abnormalitas pada fungsi paru, histologi, radiologi dan tes imunologi jelas pada HP, tetapi sangat jarang pasien HP menunjukkan semua gambaran tersebut dalam waktu yang bersamaan, sehingga pendekatan diagnosis harus diadaptasikan pada keadaan problem klinik, tergantung apakah pasien dalam bentuk akut atau kronik atau mengalami penyakit paru interstitial yang penyebabnya belum jelas.¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lacasse *et al.*¹⁸ dengan menggunakan 6 prediktor bermakna pada HP maka probabilitas mengalami HP dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Probabilitas (%) menderita HP¹⁸

Paparan terhadap antigen yang jelas	Episode gejala rekuren	gejala muncul 4-8 jam setelah paparan	Penurunan berat badan	Rhonki			
				Presipitin serum	Presipitin serum	Presipitin serum	Presipitin serum
				+	-	+	-
+	+	+	+	98%	92%	93%	72%
+	+	+	-	97%	85%	87%	56%
+	+	-	+	90%	62%	66%	27%
+	+	-	-	81%	45%	49%	15%
+	-	+	+	95%	78%	81%	44%

+	-	+	-	90%	64%	68%	28%
+	-	-	+	73%	33%	37%	10%
+	-	-	-	57%	20%	22%	5%
-	+	+	+	62%	23%	26%	6%
-	+	+	-	45%	13%	15%	3%
-	+	-	+	18%	4%	5%	1%
-	+	-	-	10%	2%	2%	0%
-	-	+	+	33%	8%	10%	2%
-	-	+	-	20%	4%	5%	1%
-	-	-	+	6%	1%	1%	0%
-	-	-	-	3%	1%	1%	0%

DIAGNOSIS BANDING

Apabila kita menghadapi pasien dengan keluhan dan gejala HP, oleh karena memang gejalanya tidak spesifik, maka harus diingat diagnosis banding sebagai berikut:^{10,20}

1. Pada HP bentuk akut, harus dipertimbangkan kemungkinan penyakit lain: pneumonia atipikal atau viral, penyakit kolagen vaskular, sindroma toksik debu organik, dan beberapa trauma paru akibat inhalasi akut.
2. Bila berhadapan kasus HP dengan wheezing, maka pikirkanlah adanya: asma bronkial, *allergic bronchopulmonary aspergilosis* dan *byasssinosis*.
3. Pada HP kronis, harus dipikirkan penyakit kronis lain: tuberkulosis milier, sarkoidosis, infeksi jamur, granuloma eosinofilik, dan fibrosis paru idiopatik.

TERAPI

Kunci utama adalah menghindari paparan antigen. Pada kondisi tertentu, kita perlu merubah lingkungan pekerjaannya sehingga risiko terhadap pekerja dapat dieliminasi. Edukasi pada populasi yang berisiko dapat membantu pengenalan dini simptom dan dapat dilakukan usaha-usaha preventif.

Pasien sering segan berkonsultasi dengan dokter walaupun dia menyadari dalam risiko untuk menderita HP. Untuk menambah keyakinan pasien, penting sekali seorang dokter menginformasikan dengan baik keluaran yang berbeda dari berbagai bentuk HP dan memiliki sikap yang simpatik pada pasien yang tidak dapat menghilangkan paparan antigen secara lengkap. Pasien yang menderita HP bentuk akut progresif biasanya secara langsung menghentikan aktivitasnya kontak terhadap paparan, sedangkan mereka yang mengalami bentuk akut intermiten non-progresif biasanya mereka membuat strategi tersendiri untuk menghindari paparan antigen untuk mengontrol gejalanya. Untuk mengurangi paparan pada *pigien fancier* dapat dilakukan beberapa hal yaitu mengurangi waktu kontak di kandang, memakai jaket dan topi di kandang dan melepaskannya saat keluar kandang sehingga menghindari kontak terus-menerus, memperbaiki ventilasi di kandang akan mengurangi jumlah paparan antigen.^{1,2,3,10}

Pada kasus *farmer's lung*, untuk mengurangi paparan antigen dapat dilakukan beberapa hal: merubah pola penyimpanan makanan ternak, mengadopsi pola pertanian modern dengan sistem pengeringan dan pemanasan yang dapat mengurangi kontak dengan jerami yang lembab, menyemprotkan jerami dengan asam propionat untuk menekan pertumbuhan *Thermophilic actinomycetes*. Proteksi dengan masker dapat memperbaiki gejala, mencegah reaksi provokasi antigen, dan menurunkan kadar antibodi yang bersirkulasi. Proteksi dengan masker tidaklah komplis karena kebanyakan masker masih memungkinkan penetrasi partikel < 1µm, dan kebocoran lewat defek pada kesesuaian masker dengan wajah sehingga partikel terhirup tanpa melalui filter.¹

Walupun jelas tampak manfaatnya dengan pemberian kortikosteroid pada HP, tetapi sulit membedakan antara efek terapi, perjalanan alami penyakit, dan efek menghindari antigen. Studi terkontrol-plasebo, buta ganda, teracak terhadap pemberian

kortikosteroid pada pasien *farmer's lung* akut menunjukkan bahwa pemberian prednisolon memberikan perbaikan klinik yang lebih cepat dalam hal fungsi paru, tetapi tidak ada perbedaan bermakna keluar jangka panjang pada kedua kelompok. Prednison diberikan dengan dosis 1 mg/kgBB/hari atau dosis equivalennya selama 7-14 hari kemudian diturunkan perlahan selama 2-6 minggu. Rekurensi *farmer's lung* lebih umum pada kelompok kortikosteroid dibandingkan kelompok kontrol bila tetap berlanjut mendapatkan paparan, menimbulkan dugaan kortikosteroid juga menekan aspek *counter regulation* respon imun.^{3,10,14,15,19}

PROGNOSIS

Prognosis penyakit ini bervariasi tergantung pada bentuk penyakit (akut atau kronis) dan lokasi kejadian paparan antigen. Contoh, *farmer's lung disease* prognosinya baik di Quebec (Kanada), tetapi kasus yang sama di Finlandia prognosinya kurang baik, sering timbul gangguan fungsi paru dan kematian. Penyebab dari keadaan tersebut belum jelas, mungkin adanya perbedaan struktur antigen dan cara paparannya.²⁰

RINGKASAN

Pneumonitis hipersensitivitas merupakan sekelompok penyakit paru yang dimediasi oleh proses imunologi akibat dari paparan berulang dari antigen saat inhalasi utamanya oleh partikel organik atau bahan kimia bermolekul rendah dengan diameter < 3 µm. Hanya 5 – 15% dari individu yang terpapar antigen menderita HP. Presentasi klinik HP secara klasik diklasifikasi kedalam 3 bentuk yaitu akut, subakut, dan kronik. Manifestasi klinik berupa panas, nyeri otot, lesu, batuk-batuk dan sesak nafas setelah paparan, pemeriksaan fisik didapatkan penderita demam, takipneu, ronkhi halus difus di kedua basal paru.

Pemeriksaan rontgen dada tampak gambaran

pola mikronodular difus (densitas *ground-glass* pada zona paru tengah dan bawah), ditemukan gambaran normal pada 10% pasien. Pemeriksaan HRCT lebih sensitif. HRCT dapat menunjukkan dengan jelas tipe dan distribusi abnormalitas parenkim pada pasien HP. Tes fungsi paru menunjukkan pola ventilasi restriktif. Pemeriksaan *bronchoalveolar lavage* didapatkan limfositosis (> 20%). Biopsi paru didapatkan granuloma non-kaseosa, banyak ditemukan sel raksasa berinti banyak dan infiltrasi sel mononuklear.

Kriteria diagnostik yang paling banyak digunakan adalah kriteria diagnostik yang dibuat oleh Richerson *et al.* yaitu adanya riwayat dan pemeriksaan fisik serta tes fungsi paru yang mengindikasikan penyakit paru interstitial, konsisten dengan hasil pemeriksaan foto polos dada, adanya paparan yang diduga sebagai penyebab, dan adanya antibodi terhadap antigen paparan.

Kunci utama penanganan HP adalah menghindari paparan antigen. Pemberian kortikosteroid pada HP akut memberikan perbaikan klinik yang lebih cepat dalam hal fungsi paru, tetapi tidak ada perbedaan bermakna keluar jangka panjang. Prednison diberikan dengan dosis 1 mg/kgBB/hari atau dosis equivalennya selama 7-14 hari kemudian diturunkan perlahan selama 2 – 6 minggu. Edukasi pada populasi yang berisiko dapat membantu pengenalan dini simptom dan dapat dilakukan usaha-usaha preventif.

DAFTAR RUJUKAN

1. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001;18(32):81s–92s.
2. Sharma S. Hypersensitivity pneumonitis.. Available from: URL: [http:// www.emedicine.com/med/topic1103.htm](http://www.emedicine.com/med/topic1103.htm). Accessed on 14 October 2006.

3. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:25
4. Kawai T, Tamura M, Murao M. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. A unique disease in Japan. *Chest* 1984;85:311-7.
5. Rodey G, Braun S, Marx J. Serologically detectable HLA-A, B and C Loci in farmer's lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:437-3.
6. Rose C, King TE. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1-2.
7. Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 1993;103:1202-9.
8. Blanchet MR, Assayag EI, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:903-9.
9. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Assayag EI, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1316-22.
10. Kline JN, Hunninghake GW. Hypersensitivity pneumonitis and pulmonary infiltrates with eosinophilia. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2001.p.1463-6.
11. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR* 1992;159:469-72.
12. Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA, Klein JS, King TE. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR* 1992;159: 957-60.
13. Lacasse Y, Selman, Costabel U, Dalphin JC, Masayuki, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952-8.
14. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):3-5.
15. \o "Click to search for citations by this author." Yi ES. Hypersensitivity pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39(6):581-629.
16. Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987;152:19-28.
17. Oliveira AM. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). Available from: URL: /patoclin/artigos/hp/hp.htm" www.medstudents.com.br/patoclin /artigos/hp/ hp.htm. Accessed on 19 October 2006.
18. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. HP Study Group: clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952-958.
19. Monkare S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis* 1983;64(4):283-93.
20. Rahmatullah P. Pneumonitis dan penyakit paru lingkungan. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006.p.1038-40.