

Mekanisme Pneumonitis Hipersensitif (Hp) Akibat Paparan Debu Penggilingan Padi pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

(Mechanism of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a Result from the Exposure of Dust from Paddy Milling on Mice (*Mus musculus*) BALB/C)

Isa Ma'rufi*, Kuntoro**, Soedjadi Keman**, JF. Palilingan***

ABSTRACT

The purpose of this research was to analyze the immune response mechanism of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a result from the exposure of dust from paddy milling on mice (*Mus musculus*)BALB/C. The research done was a laboratory experimental research with mice (*Mus musculus*) as experimental animal. The research design used was the post only control group design using mice (*Mus musculus*) Balb/c as experimental animal. Mice (*Mus musculus*) BALB/C were exposed to dust from paddy milling for four (4) hours/day and it was done for thirty (30) days with the exposed concentrations respectively were 0.50 mg/m³, 0.75 mg/m³, 1.00 mg/m³. The research variables were free variable, dependent variable, and control variable. Independent variable was dust from paddy milling, dependent variables were Hypersensitivity Pneumonitis (HP), IgE, IL-4, CD8, IFN- γ , inflammatory cells, and histopathological picture of mice lung, while control variables were strain, body weight and age of mice (*Mus musculus*) BALB/C. The research result showed that there was an increased of IgE, yet statistically there was no significant difference; there was an increase on IL-4, CD-8, IFN- γ , inflammatory cells and lung histopathology and statistically there was a significant difference between the study and control on mice BALB/C. The conclusion of the research was that the immune response mechanism of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a result from the exposure of dust from paddy milling on mice (*Mus musculus*) BALB/C. It could be concluded that dust from paddy milling inhaled repeatedly passed into the alveoli and then it was caught by alveolar macrophages which then generated the increase of IL-4 and CD-8. After that, IL-4 generated the increase of IgE which afterward attracted mast cells while CD8 expressed IFN- γ which then activated alveolar macrophages and attracted a number of neutrophil and mast cell which subsequently induced inflammation. The inflammation occurred would develop into other tissue damage and led to Hypersensitivity Pneumonitis (HP). It was suggested that: it be better to repeat with longer exposure time so that the damage in lung be seen more clearly especially the occurrence of granuloma in lung.

Key words: Hypersensitivity Pneumonitis (HP), dust from paddy milling

PENDAHULUAN

Pneumonitis hipersensitif (HP) merupakan reaksi radang sebagai akibat respons imun terhadap antigen yang dihirup yang dapat menyebabkan sesak nafas, kerusakan parenkim paru, infiltrasi jaringan interstisial, karena akumulasi sel T limfosit dalam jumlah besar (Cormier and Schuyler, 2006). Tiga macam antigen yang menyebabkan HP adalah organisme mikrobiologi (bakteria, jamur dan komponennya), protein hewan, dan bahan kimia dengan berat molekul rendah (Bourke et al., 2001; Rose and Lara, 2010). Faktor geografis, sosial dan pekerjaan menentukan tipe khusus HP yang ditemukan di seluruh dunia (Bourke et al., 2001).

Hasil penelitian pendahuluan peneliti di tiga industri penggilingan padi di Kabupaten Lamongan, menunjukkan bahwa lingkungan kerja sangat tidak menunjang bagi keselamatan dan kesehatan para pekerja. Pertama, kadar debu hasil penggilingan padi di tiga industri penggilingan padi yang diukur menunjukkan kadar debu yang cukup tinggi, yaitu 2,1414 mg/m³, 4,4362 mg/m³, dan 6,2421 mg/m³ jika dibandingkan dengan Nilai Ambang Batas (NAB) yang hanya 3,00 mg/m³. Kedua, lingkungan kerja yang panas, yaitu rerata 31,463° C. Ketiga, tidak satu pun pekerja memakai masker sebagai Alat Pelindung Diri (APD). Keempat, dari hasil wawancara terhadap 88 pekerja terungkap bahwa semua pekerja mengalami gangguan

* Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember

** Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga

*** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

pernafasan, dengan tingkat gangguan pernafasan ringan 53 pekerja (60,2%), sedang 20 pekerja (22,7%), serta berat 15 pekerja (17%).

Dari hasil penelitian pendahuluan tersebut muncul pemikiran bahwa debu penggilingan padi diduga tidak hanya menimbulkan kelainan faal paru saja, tetapi dapat menimbulkan terjadinya pneumonitis hipersensitif (HP) pada pekerja, mengingat berdasarkan pemeriksaan yang dilakukan peneliti pada penelitian pendahuluan terhadap debu penggilingan padi, bahwa debu penggilingan padi merupakan debu organik yang mengandung organisme mikrobiologi, seperti bakteri dan spora jamur, serta terdapatnya agen molekuler berbobot rendah. Di samping itu, sampai saat ini belum pernah ada penelitian yang sejenis serta mekanisme terjadinya pneumonitis hipersensitif (HP) belum terungkap dengan jelas.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengungkap respons imun pneumonitis hipersensitif (HP) akibat pajanan debu penggilingan padi pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C.

MATERI DAN METODE

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan hewan coba mencit, rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized the post test only control group design*. Pemajanan dilakukan 4 jam sehari dengan lama pajanan 2 jam pagi dengan waktu istirahat 1 jam selama 6 kali seminggu selama 4 minggu pada ruang pemajanan dalam kotak pemajanan yang berbentuk kubus dari kaca dengan ukuran $20 \times 20 \times 20$ cm³. Konsentrasi debu penggilingan padi yang dipajani adalah 0,50 mg/m³, 0,75 mg/m³, 1,00 mg/m³.

Variabel penelitian adalah variabel bebas, variabel tergantung, variabel penghubung dan variabel kendali. Variabel bebas adalah debu penggilingan padi, sedangkan variabel tergantung adalah pneumonitis hipersensitif, IgE, IL-4, CD8, IFN- γ , sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag serta gambaran histopatologi paru mencit, sedangkan variabel kendali adalah strain, berat badan, dan umur.

Analisis data yang digunakan dalam penelitian mekanisme pneumonitis hipersensitif (HP) akibat pajanan debu penggilingan padi pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C ini adalah: Pertama, analisis data diawali dengan melakukan uji normalitas dan uji homogenitas varians untuk data kadar IgE, IL-4, CD8, IFN- γ , sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag, serta gambaran histopatologis paru mencit. Kedua, penilaian untuk menguji hipotesis 1,2,3,4, dan 5 menggunakan uji F dalam ONE WAY ANOVA untuk

uji perbedaan masing-masing variabel, di samping itu dilakukan analisis jalur, untuk melihat model mekanisme respons imun kejadian pneumonitis hipersensitif. Hasil pengujian bermakna bila $p < 0,05$. Ketiga, pengolahan data yang diperoleh dari penelitian, dilakukan analisis dengan menggunakan perangkat komputer.

HASIL DAN DISKUSI

Analisis IL-4 pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil penelitian terungkap bahwa ada peningkatan rata-rata kadar IgE pada serum darah mencit antara kontrol dengan perlakuan untuk kontrol (K), rerata kadar IgE adalah $0,23117 \pm 0,158242$ pg/ml, perlakuan pertama (P-1) yang diberi debu penggilingan padi dengan kadar 0,5 mg/m³ kadar rerata (μ) IgE adalah $0,42300 \pm 0,305976$ pg/ml. Untuk perlakuan kedua (P-2) yang diberi debu penggilingan padi dengan kadar 0,75 mg/m³ rerata kadar IgE adalah $0,30367 \pm 0,134736$ pg/ml. Sedangkan perlakuan ketiga (P-3) yang diberi debu penggilingan padi dengan kadar 1 mg/m³ rerata kadar IgE adalah $0,46283 \pm 0,143599$ pg/ml.

Hal ini sesuai dengan yang disampaikan oleh Nakazima *et al.* (1996) yang mengatakan bahwa IgE pada HP biasanya tidak tinggi, sebab IgE pada dasarnya lebih ke bentuk hipersensitivitas tipe I, sedangkan HP adalah pengembangan dari hipersensitivitas tipe III dan IV. Meskipun begitu, dibeberapa kasus HP yang ditemukan oleh Nakazima ternyata ditemukan IgE yang tinggi, yaitu sampai 725 U/ml. Nakazima tidak bisa mendapatkan riwayat yang mungkin dikaitkan dengan tingkat tinggi IgE serum dan tes kulit positif. Oleh karena itu, Nakazima menduga bahwa pasiennya memiliki reaksi imunologi awal (Tipe I alergi), dan bahwa Tipe I alergi yang terlibat adalah dalam pengembangan HP.

Sementara itu, Ancillo *et al.* (2004) melaporkan kasus IgE serum yang tinggi pada petani jagung yang terpapar debu jagung. Petani tersebut telah bekerja di sebuah perkebunan jagung selama 15 tahun. Awalnya, muncul gejala terjadi 4 sampai 6 jam setelah pajanan debu jagung yang disimpan, dengan disertai demam, menggigil, dan malaise umum. Pada hari libur gejala menurun, setelah akhir pekan, paparan kerja mengakibatkan kekambuhan penyakit semakin berat. Kadar IgE serum total adalah 50 kU/L.

Pada penelitian HP lain, yaitu oleh Merget *et al.* (2002), mengenai pajanan *naphthylene-1,5-diisocyanate* pada tikus didapatkan hubungan yang signifikan antara *naphthylene-1,5-diisocyanate* dengan IgE. Sementara itu, pada penelitian

peneliti didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara debu penggilingan padi dengan IgE, serta didapatkan kadar IgE yang rendah, hal ini diduga bahwa inflamasi yang terjadi merupakan inflamasi yang diakibatkan oleh bakteri, bukan oleh bahan organik sekam. Keberadaan bakteri pada debu penggilingan padi bisa ditunjukkan dari hasil pemeriksaan peneliti terhadap kandungan debu penggilingan padi, bahwa debu penggilingan padi positif mengandung bakteri, dan hasil penelitian juga menunjukkan bahwa didapatkannya CD-8 yang tinggi pada mencit perlakuan jika dibandingkan dengan mencit kontrol.

IL-4 pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Untuk IL-4, tampak bahwa terjadi peningkatan IL-4 antara kontrol dengan perlakuan. K rerata (μ) IL-4 adalah $0,5167 \pm 0,09832$, kemudian P-1 rerata IL-4 adalah $1,1667 \pm 0,58538$, untuk P-2 rerata IL-4 adalah $1,3333 \pm 0,54283$, sedangkan P-3 rerata IL-4 adalah $1,8 \pm 0,35777$.

Berdasarkan penelitian dari **Hwang** dan **Chung** (2008), ternyata IL-4 memainkan peran penekan IFN- γ dalam HP dengan menyeimbangkan respons imun Th1-dominan. Hampir sama yang disampaikan oleh **Hwang** dan **Chung** (2008), **Ghadirian** and **Denis** (1992) menunjukkan hasil penelitiannya bahwa IL-4 ternyata memiliki sifat anti-inflamasi dalam HP yang mungkin memiliki nilai terapeutik dalam pengobatan penyakit radang paru.

Pada penelitian **Ghadirian** and **Denis** (1992) tersebut, Tikus C57BL-6 inbrida dengan disuntik *Faeni rectivirgula* (150 mikrogram/hari, 3 hari seminggu selama 3 minggu) untuk menghasilkan reaksi inflamasi paru yang sesuai dengan FLD pada manusia. Setelah diberi *Faeni rectivirgula* terjadi pengembangan respons inflamasi yang kuat di paru tikus, berdasarkan berbagai petanda, yaitu indeks paru, jumlah sel bronchoalveolar, dan fibrosis. Efek dari interleukin-4 (IL-4) dipelajari dengan menyuntik tikus dengan IL-4 selama periode penelitian. Hasilnya menunjukkan bahwa IL-4 menurunkan respons inflamasi melalui keseimbangan Th1/Th2.

Penelitian **Barrera et al.** (2008), pada 30 pasien HP sub-akut dan kronis, di mana HP kronis menghasilkan tingkat lebih tinggi IL-4 (80 ± 63 pg/ml dan 25 ± 7 pg/ml, $P < 0,01$), dan menurunkan kadar IFN- γ ($3,818 \pm 1,671$ pg/ml dan 100 ± 61 pg/ml, $P < 0,01$) dibandingkan dengan HP subakut. Dari penelitian **Barrera et al.** (2008), diketahui bahwa semakin tinggi IL-4 maka semakin rendah IFN- γ , dan sebaliknya semakin rendah IL-4 maka semakin tinggi IFN- γ .

Penelitian **Barrera et al.** (2008) tersebut sesuai dengan penelitian peneliti, di mana IL-4 yang dihasilkan adalah lebih rendah (1,8) dibandingkan dengan IFN- γ (2,1), sehingga ekspresi IFN- γ yang tinggi tersebut bisa menarik sel radang, yaitu neutrofil dan mengakibatkan terjadinya inflamasi pada mencit yang dipajan debu penggilingan padi.

CD-8 pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil pemeriksaan tampak bahwa terjadi peningkatan CD-8 antara kontrol dengan perlakuan. K rerata (μ) CD-8 adalah $0,6 \pm 0,10954$, kemudian P-1 rerata CD-8 adalah $0,9 \pm 0,30332$, untuk P-2 rerata CD-8 adalah $1,1667 \pm 0,54283$, sedangkan P-3 rerata CD-8 adalah $2,1333 \pm 0,56095$.

Hasil penelitian ini, hampir sama dengan penelitian **Korosec et al.** (2007), bahwa CD8 yang tersensitisasi akan melepaskan IFN- γ yang diperlukan bagi perkembangan penyakit pneumonitis hipersensitif (HP). Pemaparan yang lebih ditingkatkan akan mengakibatkan termodulasi tingkat keparahan pneumonitis hipersensitif (HP). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ditemukan CD-8 jauh lebih tinggi pada pasien dengan pneumonitis hipersensitif dibandingkan dengan pasien ILD.

Hampir sama dengan penelitian ini, hasil penelitian **Richerson et al.** (1995), pada model binatang mencit, juga menemukan tingginya akumulasi CD8 pada BALF, dan korelasi positif terjadi antara antigen yang dihirup dengan keberadaan CD-8. **Denis** (1995), meneliti sintesis dan pelepasan sitokin pro-inflamasi makrofag dengan melihat protein-1 alpha (MIP-1 alpha) dan interleukin-8 (IL-8) dalam hubungannya dengan pneumonitis hipersensitif (HP). Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivasi CD-8 akan menarik sel-sel inflamasi melalui MIP-1 alpha dan IL-8 dalam pengembangan HP.

IFN- γ pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil pemeriksaan tampak bahwa terjadi peningkatan IFN- γ antara kontrol dengan perlakuan. K rerata (μ) IFN- γ adalah $0,3667 \pm 0,33862$, kemudian P-1 rerata IFN- γ adalah $1,1333 \pm 0,41312$, untuk P-2 rerata IFN- γ adalah $1,6333 \pm 0,66232$, sedangkan P-3 rerata IL-4 adalah $2,1 \pm 0,51769$.

Pada penelitian **Denis** and **Ghadirian** (1992), dengan model binatang mencit yang dipajan *actinomyces faeni rectivirgula* untuk mengembangkan pneumonitis hipersensitif, menemukan bahwa setelah pengukuran sitokin, terdapat cukup tinggi makrofag dan TNF α , serta IFN- γ pada minggu keempat. Setelah didapatkannya cukup tinggi

sitokin, mencit kemudian dikasih perlakuan anti IFN- γ . Hasilnya menunjukkan bahwa, setelah pemberian anti IFN- γ selama 4 minggu didapatkan penurunan IFN- γ , yang secara signifikan juga menurunkan makrofag dan TNF α , serta fibrosis yang terjadi pada paru mencit.

Pada penelitian lain, **Nance et al.** (2005), pada binatang model mencit yang diberi *Saccharopolyspora rectivirgula* (SR), menemukan bahwa IFN- γ diperlukan untuk pembentukan granuloma di HP, dan oleh karenanya penelitian difokuskan pada identifikasi sumber seluler IFN-gamma selama penyakit HP. Hasil yang lain menunjukkan bahwa setelah terjadi peningkatan IFN- γ , kemudian diikuti peningkatan neutrofil pada paru mencit, keberadaan neutrofil yang tinggi ini kemudian cukup untuk pembentukan granuloma pada paru mencit.

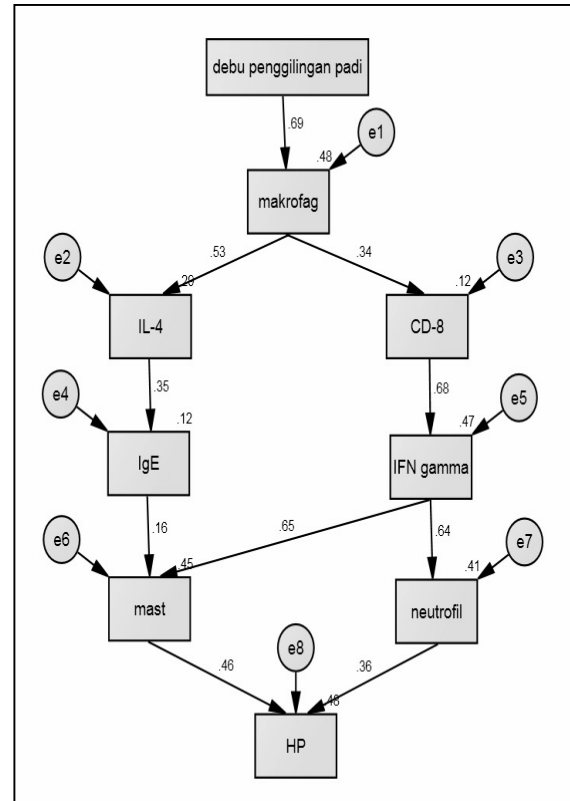
Hasil penelitian **Denis and Ghadirian** (1992) dan **Nance et al.** (2005) menunjukkan bahwa ada persamaan hasil penelitian oleh peneliti yang menunjukkan bahwa IFN- γ bertanggung jawab terhadap inflamasi, granuloma, dan fibrosis yang terjadi pada HP melalui peran IFN- γ dalam menarik sel radang selama proses terjadinya pneumonitis hipersensitif (HP).

Mekanisme Respons Imun Kejadian Pneumonitis Hipersensitif (HP) Akibat Paparan Debu Penggilingan Padi pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil Analisis jalur terhadap model mekanisme respons imun kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) akibat paparan debu penggilingan padi pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C melalui variabel jumlah makrofag, IL-4, CD-8, IgE, IFN- γ , sel mast, dan neutrofil adalah sebagai berikut:

Hasil analisis jalur didapatkan koefisien determinasi total untuk *path diagram* sebesar 0,7260 (Tabel 5.14), artinya keragaman data yang dapat dijelaskan oleh model *path diagram* dalam penelitian ini adalah sebesar 72,6% atau dengan kata lain informasi yang terkandung dalam data 72,6% dapat dijelaskan oleh model, sedangkan sisanya sebesar 27,4% dijelaskan oleh variabel lain (yang belum terdapat dalam model) dan *error*.

Mekanisme respons imun kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) akibat paparan debu penggilingan padi pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C dapat dijabarkan lebih detail berdasarkan hasil penelitian (Gambar 5.14), bahwa debu penggilingan padi yang terinhalasi secara berulang sampai ke alveoli kemudian ditangkap oleh makrofag alveolar dan memicu peningkatan IL-4 dan CD8. IL-4 kemudian mendorong peningkatan IgE, dan IgE menarik sel mast, sedangkan CD8 mengespresikan



Gambar 1. Hasil Analisis Jalur HP akibat Paparan Debu Penggilingan Padi.

IFN- γ , yang selanjutnya IFN- γ mengaktifkan makrofag dan menarik sejumlah besar neutrofil dan sel mast yang kemudian menginduksi inflamasi. Inflamasi yang terjadi akan berkembang kebentuk kerusakan jaringan yang akan membawa kebentuk penyakit pneumonitis hipersensitif (HP).

Terdapat pengaruh tidak langsung CD-8 terhadap HP lebih tinggi dibandingkan pengaruh tidak langsung IL-4 terhadap HP (Tabel 5.15). Artinya, melalui IFN- γ dan neutrofil serta sel mast, kadar CD-8 lebih besar pengaruhnya terhadap tingkat pneumonitis hipersensitif mencit dibandingkan pengaruh tidak langsung kadar IL-4 yang melalui IgE dan sel mast.

Hasil analisis jalur (Gambar 5.14), ketika dilakukan analisis pengaruh tidak langsung, maka jalur terkuat adalah debu penggilingan padi yang terinhalasi secara berulang sampai ke alveoli kemudian ditangkap oleh makrofag alveolar dan memicu peningkatan CD8. CD8 mengespresikan IFN- γ , selanjutnya IFN- γ mengaktifkan makrofag dan menarik sejumlah besar neutrofil serta sel mast yang kemudian menginduksi inflamasi.

Adanya CD8, IFN- γ , neutrofil dan makrofag yang masuk dalam model bisa dipahami, karena peran CD-8, IFN- γ , neutrofil dan makrofag lebih menonjol dalam kejadian pneumonitis hipersensitif (HP). Hal ini sebenarnya hampir sama dengan apa yang disampaikan oleh **Bourke et al.** (2001), **Rose** (2005), **Cormier and Schuyler** (2006), dan **Farber et al.** (2009).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hasil penelitian di atas dapat disimpulkan, pertama pajanan debu penggilingan padi meningkatkan IgE serum darah antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, ($P > 0,05$). Kedua, pajanan debu penggilingan padi meningkatkan IL-4, CD-8, dan IFN- γ pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, ($P > 0,05$).

Ketiga, pajanan debu penggilingan padi meningkatkan sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, ($P > 0,05$). Keempat, pajanan debu penggilingan padi meningkatkan lesi pada histopatologi jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, ($P > 0,05$). Kelima, pajanan debu penggilingan padi meningkatkan kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, ($P > 0,05$).

Saran

Disarankan, pertama perlu diinformasikan upaya pencegahan, diagnosis dan terapi penyakit HP lebih dini sehingga dapat meningkatkan kualitas paru. Kedua, hasil penelitian ini dapat membantu instansi pemerintah yang terkait dalam membuat aturan yang ketat terhadap perijinan industri penggilingan padi dalam upaya untuk mencegah kejadian kelainan paru akibat kerja pada pekerja penggilingan padi. Ketiga, mengingat mencit lebih rentan terhadap pajanan debu penggilingan padi, maka kedepan penelitian perlu diulang dengan hewan coba lain yang mempunyai karakteristik penyesuaian dengan debu penggilingan padi yang hampir sama dengan manusia, seperti pada monyet dan babi.

Keempat, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu pajan yang lebih lama sehingga kerusakan paru dapat lebih tampak terutama untuk pembentukan granuloma di parenkim paru. Kelima, penelitian lanjutan dapat dilakukan

dengan melibatkan pekerja penggilingan padi untuk memastikan pengaruh debu penggilingan padi terhadap pneumonitis hipersensitif (HP) pada pekerja penggilingan padi. Keenam, perlu dilakukan penelitian untuk mencari bahan aktif dari debu penggilingan padi sebagai antigen utama pada pneumonitis hipersensitif (HP).

DAFTAR PUSTAKA

- Ancillo M, Domínguez-Noche C, Gil-Adrados AC, Cosmes PM**, 2004. Hypersensitivity pneumonitis due to occupational inhalation of fungicontaminated corn dust. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 14(2): 165–167.
- Barrera L, Felipe M, Joaquín, Andrea E, Ana CZ, and Emma I**, 2008. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 44–55.
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, and Calvert JE**, 2001. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts. *Eur Respir J*, 18: Suppl. 32, 81s–92s.
- Cormier Y and Schuyler M**, 2006. Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndromes. In Bernstein L (ed). *Asthma in the workplace*, 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group.
- Denis M and Ghadirian E**, 1992. Murine hypersensitivity pneumonitis: Bidirectional role of interferon-gamma. *Clin Exp Allergy*, 8: 783–92.
- Denis M**, 1995. Proinflammatory cytokines in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 164–169.
- Farber HJ and Varghese NSP**, 2009. Hypersensitivity Pneumonitis. *eMedicine Specialties>Pediatrics: GeneralMedicine>Pulmonology/299174-overview.htm*
- Ghadirian E and Denis M**, 1992. Murine hypersensitivity pneumonitis: Interleukin-4 administration partially abrogates the disease process. *Microb Pathog*, 12(5): 377–82.
- Hwang SJ and Chung DH**, 2008. IL-4-deficient mice aggravate hypersensitivity pneumonitis. *Immune New*, 8: 90–97.
- Mergert R, Marczyński B, Chen Z, Remberger K, Raulf-Heimsoth M, Willroth PO, and Baurz X**, 2002. Haemorrhagic hypersensitivity pneumonitis due to naphthylene-1,5-diisocyanate. *Eur Respir J*, 19: 377–380.

- Nakazima M, Manabe T, Niki Y, and Matsushima T**, 1996. Summer-type hypersensitivity pneumonitis in a patient with a positive skin test (15 minutes) for *Trichosporon mucoides* and a high serum IgE level. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 34: 1168–1173.
- Nance S, Cross R, Yi AK, Fitzpatrick EA**, 2005. IFN- γ production by innate immune cells is sufficient for development of hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Immunol*, 35: 1928–38.
- Richerson HB, Coon JD, Lubaroff DL**, 1995. Selective early increases of bronchoalveolar CD8⁺ lymphocytes in a LEW rat model of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*, 96: 113–121.
- Rose CS**, 2005. Hypersensitivity pneumonitis. In Murray and Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine*, 4th edition. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Rose CS and Lara AR**, 2010. Hypersensitivity pneumonitis. In Murray and Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Inc.