

Bronşiyolitlerin Sınıflanması ve Patogenezi

Ferda ÖNER*, Numan NİMANOĞLU*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

Bronşiyolitler 1800'lü yıllardan itibaren bilinmesine rağmen, ancak 1901 yılında Lange tarafından klinikopatolojik olarak ayrıntılı tanımlama yapılabilmektedir (1,2). Bronşiyolitler primer olarak çapı 2 mm'den küçük hava yollarındaki epitelin hasarı ile seyreden inflamatuvar bir reaksiyondur. İnflamasyona bağlı olarak hava yolu duvarında ve/veya lümeninde aşırı granülasyon dokusu gelişir. Tamir mekanizmasına bağlı olarak küçük hava yolları daralır (konstrüktif bronşiyolit) veya komple oblitere olur (bronşiyolitis obliterans). Küçük hava yollarına komşu alveoller sıklıkla olaya katılır, fakat pulmoner interstisyum çoğunlukla korunmuştur (1).

Bronşiyolitler konusunda 2 farklı sınıflama mevcuttur;

1. Histopatolojik görünümüne dayalı (proliferatif ve konstrüktif bronşiyolitler),
2. Klinik sınıflama (etyolojiye dayalı).

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Colby ve Myers tarafından histopatolojik özelliklere göre proliferatif ve konstrüktif bronşiyolitler olarak sınıflandırılır (3).

Patolojik değişiklikler klinikle daha iyi korele olduğundan rutininde histopatolojik klasifikasyon daha çok kullanılır.

Proliferatif Bronşiyolitler

Proliferatif bronşiyolit, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) patern, intralüminal or-

ganize eksüda ile karakterizedir. Karakteristik intralüminal fibrotik tomurcuklar yani masson cisimcikleri respiratuar bronşiyollerde, alveoler kanallarda ve alveollerde görülür. Özetle; BOOP'ta distal hava yollarında konnektif dokunun intralüminal proliferasyonu görülür (1).

Olayın başlangıcında, alveoler yüzeyin hasarına bağlı olarak ödem ve beraberinde belirgin alveolit oluşur. Alveoler yüzey harabiyetinin ve bazal lamina kaybının (gap junction oluşumu) derecesi intraalveoler fibrozisin yoğunluğuna bağlıdır. Alveoler bazal membran, sıklıkla harap olursa da endotelial bazal membranda minör değişiklikler saptanmıştır. Alveolite eş zamanlı olarak IgG, IgA, IgM, fibronektin, fibrinojen, faktör VII ve faktör X gibi inflamatuvar proteinlerin birikimi görülür. Hücresel cevap nötrofilleri, eozinofilleri, makrofajları ve lenfositleri kapsar (4). Lenfosit alt gruplarına bakıldığında CD4/CD8 (helper/suppressor) lenfosit oranı azalmıştır (5). Fibrotik akciğer hastalıklarına benzer şekilde, septal ve intraalveoler kompartmanda birçok mast hücresi gözlenir (4,6,7).

Alveolit evresinden sonra fibroblastlar lezyona hücum eder, proliferer olur ve matriks proteinleri salgılar. Bu olay masson cisimcikleri ve polipoid yapıların oluşumu ile sonuçlanır (4).

Aubert ve ekibinin yaptığı çalışmada; BOOP'ta büyüme faktörlerinin rolünü açığa çıkarmaya yönelik olarak, platelet bağımlı büyüme faktörü (PDGF) ve bunun bir reseptörü olan platelet ba-

ğimli büyüme faktörü reseptörü-beta (PDGFR-β) araştırılmıştır. Yirmi BOOP olgusu ve 10 kontrol olgusunun akciğer biyopsi materyallerinde PDGF, PDGFR-β ve 1 monosit/makrofaj markeri olan CD68 boyaması yapılmıştır. BOOP hastalarının akciğer biyopsi materyallerinde PDGF pozitif hücreler ve CD68+ makrofajlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PDGFR-β, BOOP hastalarının bazı alveoler epitel hücrelerinde görülürken, kontrol grubunda tespit edilememiştir. Bu çalışma, sözü geçen yapıların BOOP'un karakteristiği olan fibroproliferatif proseste önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir (8).

Proliferatif bronşiyolit ile birlikte bulunan klinik sendromlar şunlardır (1);

- Kriptojenik organize pnömoni (idiyopatik BOOP),
- Kollajen vasküler hastalıklar,
- Organize akut infeksiyonlar (özellikle influenza veya *Nocardia asteroides*, *Mycoplasma*, *Pneumocystis carinii*, HIV infeksiyonları vb.),
- Kronik eozinofilik pnömoni,
- Hipersensitivite pnömonisi,
- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),
- İlaç reaksiyonları (hekzametonyum, busulfan, baz kokain, sefalosporin, sülfasalazin vb.),
- Organ transplantasyonu (nadiren),
- Diğer; ülseratif kolit, radyasyon pnömonisi, kronik böbrek yetmezliği vb.

Konstrüktif Bronşiyolitler

Konstrüktif bronşiyolitte hava yolu tam tıkalıdır veya konstrikt daralır. Membranöz veya respiratuar bronşiyollerin etrafında hücre infiltratları, düz kas hiperplazisi, lümeni tam tıkayan skar dokusu, mukus tıkaçlarına bağlı bronşiektazi ve distorsiyon olabilir (1,3).

Konstrüktif bronşiyolitlerde genellikle başlangıç lezyonu hava yolu epitel hasarı ve destriksiyonudur. Bu hasara cevaben akut veya kronik inflamasyon ortaya çıkar. Tamir granülasyon dokusu ile olur ve sonrasında intramural ve intralüminal fibrozis meydana gelerek hava yolu daralması ortaya çıkar.

Konstrüktif bronşiyolitle birlikte bulunan klinik sendromlar şunlardır (1);

- Allojenik transplantlar (kemik iliği, kalp, akciğer),
- Kollajen vasküler hastalıklar,
- Postinfeksiyöz [özellikle respiratuar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs, influenza, parainfluenza vb.],
- İnhaler toksinler (nitrojen dioksit, sülfürdioksit, amonyum vb.),
- İlaçlar (penisilamin, lomustin),
- Sigara,
- Mineral tozlar (asbestozis, silika, demir oksit, alüminyum oksit, mika ve kömür),
- İdiyopatik,
- Hipersensitivite reaksiyonu.

İlginç olarak Doğu Asya'da yetişen bir bitki olan "Sauropus Androgynus" tüketimine bağlı olduğu düşünülen pek çok konstrüktif bronşiyolit olgu bildirilmiştir (9,10). Bu olguların biyopsilerinde histolojik değişiklikler hafif bronşiyoler inflamasyondan lümenin tam obliterasyonuna neden olan skatrisyel lezyonlara kadar uzanan geniş bir yelpaze şeklindedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda lenfositik infiltratta T-lenfosit hakimiyeti mevcuttur. IgG, IgA, IgM, C1q, C3 ve C4 için boyamalar negatiftir (9,10).

Altın tedavisine bağlı konstrüktif bronşiyolit görülebilir (11).

KLİNİK SINIFLAMA

Klinik klasifikasyon etyolojiye göre yapılır. Bu sınıflama tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1) (1).

İnhalatif Ajanlara Bağlı Bronşiyolitler

Gaz veya dumanların inhalasyonu bronşiyolitle rin nadir nedenlerinden biridir. Nitrojen oksitler akut ve kronik akciğer hastalığı yapan en sık ve en iyi tanımlanmış ajanlardır. Silo işçisi hastalığı, nitrojen oksitlerle oluşan bronşiyolite en iyi örnektir (1,12). Diğer nedenler arasında; sülfürdioksit, ammonia, klorin, fosfojen, ozon, kadmiyum vb. yer alır. Yine pnömokonyozlarda da bronşiyolit görülür.

Tablo 1. Bronşiyolitlerin klinik sınıflandırılması.

| |
|--|
| • İnhalasyon hasarına bağlı |
| Toksik gazlar (örneğin, nitrojen oksitleri) |
| İrritan gazlar |
| Mineral tozları |
| Sigara içimi |
| Tahıl tozları |
| • Enfeksiyonlara bağlı |
| Respiratuar sınırsız virüs |
| Parainfluenza tip 1-3 |
| Adenovirüs tip 1-7 ve 21 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Koronavirüs |
| Rubella |
| Varisella zoster |
| İnfluenza |
| <i>Pneumocystis carinii</i> |
| • İlaçlara bağlı |
| Altın |
| Penisilamin |
| Hekzametonyum |
| Busulfan |
| Sefalosporin |
| Amiodaron |
| • İdiyopatik bronşiyolitler |
| - Başka bir hastalıkla birlikte olmayanlar |
| Kriptojenik bronşiyolit |
| İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte olan |
| Kriptojenik organize pnömoni (idiyopatik BOOP) |
| Difüz panbronşiyolit |
| - Diğer hastalıklar ile birlikte olanlar |
| Organ transplantasyonu |
| Konnektif doku hastalıkları |
| İdiyopatik akciğer fibrozisi |
| Vaskülitler ve diğerleri |

Sülfürdioksit ve amonyum gibi suda eriyebilirliği yüksek olan iritanlar üst solunum yolu yüzey florasında çözünerek solunum yollarının bu kısmında hasar oluşturur. Nitrojendioksit ve fosgen gibi suda eriyebilirliği daha az olan gazlar ise çok kolay biçimde periferik hava yollarına ulaşarak

bronşiyol ve alveollerde inflamatuvar değişikliklere neden olur (1,12).

Maruziyet akut dönemde pulmoner ödemle, geç dönemde ise sıklıkla konstrüktif, nadiren de proliferatif tipte bronşiyolitle seyreden ciddi hava yolu hasarına yol açar.

İnfeksiyöz Nedenlere Bağlı Bronşiyolitler

İnfeksiyonlar akut bronşiyolitlerin en sık nedenidir. Çocuklarda, erişkinlere oranla daha sık görülür (1,13,14).

İnfant ve çocuklarda akut bronşiyolit sık rastlanan ve primer olarak virüslerin sorumlu olduğu bir hastalıktır. Patojenler RSV, parainfluenza virüs tip, adenovirüs, influenza A ve B, mukoplazma pnömoniadır (1-3). Daha büyük çocuklarda ve erişkinde mukoplazma pnömonia ve legionella pnömonia bronşiyolit etkenleri arasında daha ön planda gelmektedir (13).

Çocuklarda öksürük, dispne ve ateş gelişir. Wheezing, göğüs duvarı çekilmeleri ve siyanöz görülmesine karşın solunum yetmezliği seyrekdir. Erişkinlerdeki bronşiyolitlerin klinik seyri ile ilgili sistematik bir çalışma yoktur. Birçok hastada egzersiz dispnesi, öksürük, takipne, ateş, wheezing yol açan üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu görülür (1,13).

İnfeksiyöz bronşiyolitlerde en erken histopatolojik değişiklik respiratuar epitel nekrozudur ve bunu epitelyal proliferasyon takip eder. Küçük bronş ve bronşiyollerin içinde gözlenen alveoler debris plakları ve fibrin yumakları parsiyel veya total tıkanıklığa neden olur. Tanının konulması için biyopsi altın standarttır ve biyopsinin alındığı evreye göre proliferatif (erken evre) veya konstrüktif bronşiyolit veya her ikisi görülebilir.

İdiyopatik Bronşiyolitler

İdiyopatik bronşiyolitler içinde pekçok klinikopatolojik durum gözlenmesine rağmen şu 3 başlık önemli yer tutar (1);

1. Kriptojenik erişkin bronşiyoliti,
2. Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili (RB-ILD),
3. Kriptojenik organize pnömoni (idiyopatik BOOP).

Kriptojenik erişkin bronşiyoliti: Az görülen klinikopatolojik bir sendromdur. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm obstrüktif akciğer hastalıklarının yaklaşık %4'ünü oluşturur (1).

Patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Akciğer biyopsileri konstrüktif tipte bronşiyolit ile uyumludur. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da nötrofil hakimiyeti vardır. Buna bağlı spesifik nötrofil ürünleri, kollagenaz ve miyeloperoksidaz yüksebilir (1).

Respiratuar bronşiyolitler-interstisyel akciğer hastalıkları ile ilgili respiratuar bronşiyolitler: RB-ILD yakın zamanda ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır. İnsidansı bilinmemektedir.

Histopatolojik incelemelerde membranöz ve respiratuar bronşiyollerde inflamasyon bulunur. Respiratuar bronşiyollerde ve bunların komşuluğundaki alveoler kanallarda ve alveollerde kahverengi pigmentli makrofajlar dominant patolojik bulgudur. Bronşiyoller mukoz staz yüzünden ektazik hal alabilir, duvarları kalınlaşabilir. İnterstisyumun büyük kısmı sıklıkla normaldir, orta derecede hiperinflamasyon olabilir (1).

Kriptojenik organize pnömoni (idiyopatik BO-OP): Kriptojenik organize pnömoni alveoler alan, alveoler kanal ve küçük hava yollarının primer olarak tutulduğu fibrotik bir süreçtir. Hastalığın başlangıcı 5. ve 6. dekatlardadır ve erkek/kadın oranı eşittir (16).

Kriptojenik organize pnömonili hastaların BAL sıvılarında normal insanlardakine göre total hücre sayısı artmıştır. Makrofaj yüzdesi azalmıştır. Lenfosit, nötrofil ve eozinofil yüzdesi artmıştır. Köpüksü makrofajlarda, mast hücrelerinde, plazma hücrelerinde, CD4/CD8 oranında azalma, aktive T-hücre artışı, görülebilecek diğer anormalliklerdir. Selüleritenin bu mikst paterni kriptojenik organize pnömoninin karakteristik özelliğidir (15).

Histopatolojik çalışmalarda akciğerde fibronektin depozitlerine rastlanmıştır. Alveoler makrofajlar IL-8 ve fibronektin salgılama özellikleri ile patogenezde önemli rol oynar. Kriptojenik organize pnömoni hastalarının alveoler makrofajlarında IL-8 ve fibronektin ekspresyonunun normalden fazla olduğu düşünülmektedir (16).

Akciğer biyopsilerinde masson cisimleri pozitif bulunmuştur. Masson cisimciklerinin çevresindeki epitel hücreleri, antigranülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) monoklonal antikoları ile immünreaksiyona girer. Glikokortikoid tedavi ile akciğer epitel hücrelerinde GM-CSF mRNA ekspresyonu azalır. Bu bulgular GM-CSF'nin patogenezde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir (15).

Konnektif Doku Hastalıkları ile Birlikte Görülen Bronşiyolitler

Konnektif doku hastalıklarında görülen akciğer tutulumları, hava yollarından çok alveoler tutulumla bağlıdır. Bronşiyolitler konnektif doku hastalıklarında nadiren görülür.

Bronşiyolitis obliterans gelişen romatoid artrit (RA) olguları; daha çok uzun süreli hastalığı olan, orta yaşlı bayanlardır (17). RA'da daha çok konstrüktif tipte bronşiyolit, daha az olarak da BOOP paterni görülür.

RA'da hastalığın primer tutulumu yanında kullanılan penisilamin tedavisinin de bronşiyolit oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Lokalize sklerodermal bir hastada penisilamin tedavisine bağlı konstrüktif bronşiyolit bildirilmiştir (17). Fakat, Wilson hastalığı gibi uzun süreli penisilamin kullanımı gerektiren olgularda bronşiyolit bildirilmemesi şüphe uyandırıcıdır.

Sistemik lupus eritematozusta (SLE), bronşiyolit oldukça nadirdir ve olgu takdimleri şeklindedir. Yine Sjögren sendromunda da bronşiyolit gelişebilir (18).

Dermatomyozit ve polimiyozitte bronşiyolit görülüp görülmeyeceği ile ilgili farklı görüşte yayınlar mevcuttur (1,17).

Organ Transplantasyonuna Bağlı Bronşiyolitler

Pulmoner bozukluklar organ transplantasyonundan sonra %40-60 oranında görülen komplikasyonlardır, ciddi mortalite ve morbidite sebebidir. Progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden bronşiyolit transplantasyon sonrası görülen noninfeksiyöz hastalıklar arasında başta gelmektedir (19-21).

Stanford Üniversitesi'nden Reichenspurner ve arkadaşlarının retrospektif olarak inceledikleri

163 akciğer, kalp-akciğer transplantasyonu olgusunun %36.3'ünde ilk 3 yılda obliteratif bronşiyolit ortaya çıkmıştır. Total sıklık kalp akciğer transplantasyonunda %58.1, akciğer transplantasyonunda %51.4'tür (19).

Kemik iliği, akciğer, kalp-akciğer transplantasyonu sonrasında gelişen bronşiyolitlerin patogenezi anahtar etken, bronşiyol epitelinde gelişen alloreaktif hasardır. Diğer olası nedenleri şunlardır (1);

1. Rekürrens, persistan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar,
2. Transplant akciğere immünreaksiyon (örneğin, "host versus graft" hastalığı veya transplant rejeksiyonu),
3. Bozulmuş mukosilyer klerens ve silyer fonksiyonun pulmoner sinir hasarına veya anormal mukus yapısı ve viskozitesine bağlı bozukluğu,
4. Bronşiyal arter ligasyonu ve bunun hasarlanan bronş ve bronşiyollerdeki tamir mekanizmasını bozması,
5. İmmünsüpresif ajanlara reaksiyon (etkilenen bronşiyollerin obliterasyonuna ve daralmasına yol açacak şekilde fibroproliferatif özellikleri olduğu gösterilmiş siklosporin gibi ajanlar),
6. Enfeksiyon ajanlarının üremesi için iyi bir vasat oluşmasına neden olan öksürük refleksi kaybı ve aspirasyon.

Transplantlar sonrasında daha çok konstrüktif tipte bronşiyolit oluşur. Bazı akciğer transplant olgularında yama tarzında organize pnömoni ve alveoler kanala uzanan granülasyon dokusu içeren BOOP paterni de görülebilir.

Akciğer transplantasyonu sonrasında gelişen obliteratif bronşiyolit (OB) olgularının BAL sıvıları incelendiğinde, IL-8 miktarı ve nötrofil sayısı OB bulunmayan transplant olgularına göre yüksek olarak tespit edilmiştir (20).

Ayrıca, akciğer transplantı yapılmış olgularda BAL'da artmış nötrofil sayısının ve CD4/CD8 oranının mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

Difüz Panbronşiyolit

Difüz panbronşiyolit (DPB) etyolojisi tam olarak bilinmeyen respiratuar bronşiyoller ve alveoller arasındaki geçiş bölgesini tutan bir bozukluktur. İlk olarak 1969'da Yamanaka ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir. Japonlar, Koreliler ve Çinliler'de rölatif olarak sık görülür. 1989-1998 yılları arasında Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen toplam olgu sayısı 14'tür. "Human Leukocyte Antigen (HLA)" B54 oranında normal popülasyona göre anlamlı bir artış vardır. Asya ırkında fazla görülmesi ve HLA B54 ile ilişkisi çevresel ve genetik faktörlerin etyolojide önemli olduğunu düşündürmektedir (22,23).

DPB'de histopatolojik olarak terminal bronşiyol merkezli köpüksü makrofajlar içeren kronik interstisyel pnömoni hali mevcuttur (22,23).

Japonya'dan bildirilen bir çalışmada, DPB olgularının BAL sıvılarında nötrofil kemotaktik aktivitesi (NCA) ve LTB4 düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (24).

Difüz Aspirasyon Bronşiyoliti

Difüz aspirasyon bronşiyoliti (DAB), rekürrens yabancı cisim aspirasyonuna bağlı bronşiyollerin kronik inflamasyonudur. İngiltere'den bildirilen bir çalışmada, 4880 otopsi olgusu incelenerek 31 DAB tespit edilmiştir. DAB'taki klinikopatolojik durumu açıklamaya yönelik olarak klinikleri hakkında bilgi sahibi olunan 23 DAB olgusu seçilmiş ve 40 aspirasyon pnömonili hasta ile karşılaştırılmıştır.

Bu araştırma sonucu şu veriler elde edildi: DAB hastalarının yarısında disfaji mevcuttu. DAB gelişimi aspirasyon pnömonisine göre daha sinsidir ve DAB'ta aspirasyon epizotları fark edilemez. Nörolojik bozukluklar %52.2, demans %47.8 oranında görülür (25).

DAB hastalarında akciğerin makroskopik kesitlerinde DPB'yi anımsatan şekilde difüz sarımtırak nodüller görülür. Histolojik bulgu olarak bronşiyollerde yabancı cisim reaksiyonu ile seyreden kronik mural inflamasyon görülür. Sonuç olarak; yaşlı, yatağa bağımlı, nörolojik defisitleri olan hastalarda akıldaki bulundurulması gereken tanılardan birisi de DAB'tır (25).

KAYNAKLAR

1. Talmange E. Bronchiolitis. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Company, 1999: 825-47.
2. Hasegawa Y, Shimokata K, Ichiyoma S, Saito H. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. *Eur Respir J* 1999; 13: 934-7.
3. Colby TV, Myers JL. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Med* 1992; 13: 119-33.
4. Peyrol S, Cordier JF, Grimoud JA. Intraalveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Am J Pathol* 1990; 137: 155-70.
5. Mukae H, Kadota J, Kohno S, et al. Increase of activated T-cells in BAL fluid of Japanese patient with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1995; 108: 123-8.
6. Pesci A, Majori M, Piccoli ML, et al. Mast cells in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Mast cell hyperplasia and evidence for extracellular release of tryptase. *Chest* 1996; 110: 383-91.
7. Pesci A, Beriorelli G, Gabrielli M, Olivieri D. Mast cells in fibrotik lung disorders. *Chest* 1993; 103: 989-96.
8. Aubert JD, Pare PD, Hogg JD, Hayashi S. Platelet growth factor in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 676-81.
9. Chang H, Wang JS, Tseng HH, et al. Histopatological study of Sauropus androgynus-associated constrictive bronchiolitis obliterans: A new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. *Am J Surg Pathol* 1997: 35-42.
10. Lai RS, Chiang AA, Wu MT, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Saropus androgynus in Taiwan. *Lancet* 1996; 13: 348: 83-5.
11. Schwartzman KJ, Bowie DM, Yeadon C, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans followig gold therapy for psoriatic arthritis. *Eur Respir J* 1995; 8: 2191-3.
12. Zwemer FL, Prott DS, May JJ. Silo fillers disease in New York State. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 650-3.
13. Pen CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adult and children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 645-54.
14. Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31.
15. Poletti V, Castrilli G, Romagna M, et al. Bronchoalveolar lavage, histological and immunohistochemical features in cryptogenic organizing pneumonia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 289-95.
16. Carre PC, King TE Jr, Mortensen R, Riches DW. Cryptogenic organizing pneumonia: Increased expression of interleukin-8 and fibronectin genes by alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 100-5.
17. Boehler A, Vogt P, Weder W, Russi EW. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996; 9: 1317-9.
18. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 1993; 14: 655-66.
19. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1845-53.
20. DiGiiovine B, Lynch JP, Martinez FJ, et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: Role of IL-8. *J Immunol* 1996; 157: 4194-202.
21. Jonathan A, Henke BA, Jeffrey A, et al. Persistant increases of BAL neutrophils as a predictor of mortality following lung transplant. *Chest* 1999; 115: 403-9.
22. Fisher M, Rush W, Rosado-de-Christenson M, Goldstein E. Diffuse Panbronchiolitis: Histologic diagnosis in unsuspected cases involving North American residents of Asian descent. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 156-60.
23. Hiroshi K, Duncan MG. Erytromycin and diffuse Panbronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 915-8.
24. Oda H, Kadato J, Kohno S, Hara K. Leukotriene B4 in bronkoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1995; 108: 116-22.
25. Matsuse T, Oka T, Kika K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110: 1289-93.

Yazışma Adresi:

Dr. Ferda ÖNER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

ANKARA