

## BRONŞİYOLİTLER

Arzu BALKAN, Cantürk TAŞCI

GATA Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

Bronşiyolit primer olarak küçük iletken hava yollarını etkileyen, çoğunlukla interstisyumun büyük bir kısmının korunduğu fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Lezyon bronşiyolar epitelyumun hasarlanması nedeni ile oluşur. Tamir işlemi sırasında ya havayolu duvarında ya lümeninde veya her ikisinde birden granülasyon dokusunun aşırı proliferasyonu olur. Küçük havayollarına bitişik alveoller de hemen daima olaya katılmıştır<sup>(1)</sup>.

Değişken seyir, etyoloji, histolojik görünüm nedeniyle hastalığın anlaşılması zorlaşmıştır. Bu nedenle epidemiyoloji, patofizyoloji, patogenezi, uzun dönem takip ve bronşiyolit tedavisi konusunda birçok belirsizlik bulunmaktadır. Sıklıkla infeksiyonların, organ naklinin, ilaç reaksiyonları, konnektif doku hastalıkları, toksik gaz maruziyetinin eşlik ettiği bronşiyoler hasarın tanınması nedeniyle son iki dekattır bronşiyoler sendromlara ilgi artmıştır. İlave olarak küçük havayollarını etkileyen idyopatik BOOP ve respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı gibi daha iyi tanımlanmış birçok sendrom daha vardır ki bunlar daha çok interstisyel akciğer hastalığını düşündürülen bulgularla ortaya çıkarlar<sup>(2)</sup>.

### Tanı ve Sınıflama

- "Bronşiyolit" kelimesi küçük havayollarının değişik derecelerde inflamasyonu, daralması ve obliterasyonunu içeren geniş bir grup histopatolojik görünümü tanımlar<sup>(2)</sup>.
- "Bronşiyolitis obliterans" distal akciğer dokusunun inflamasyon ve organize pnömonisi olmaksızın bronşiyol lümeninin polipoid obliterasyonu ile karakterize histolojik ezyonu düşündürür (örnek:konstriktif bronşiyolit). Konstriktif bronşiyolit genelde nadir bir bulgudur<sup>(3)</sup>.
- "BOOP" histolojik olarak respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları ve alveollerde lümen içi poliplerle birlikte daha distal parankimde organize pnömoninin eşlik ettiği özgün patern olarak bilinir. Bir "proliferatif" bronşiyolittir. BOOP'un idyopatik olanı kriptojenik organize pnömoni olarak adlandırılarak diğer BOOP nedenlerinden ayrılır<sup>(3)</sup>.

Bronşiyolit vakalarını tanımlamakta iki ayrı sınıflandırma şeması kullanılır: (1) Etiyolojiye dayalı klinik sınıflama (2), proliferatif bronşiyolit ve konstriktif bronşiyolit olarak iki morfolojik tipe ayrılan histopatolojik sınıflama. Patolojik değişiklikler klinik bulgularla korele olduğundan histopatolojik sınıflama daha faydalı gibi görünmektedir<sup>(1,4)</sup>.

### Klinik Sınıflama

Bronşiyolit klinik sınıflaması etyolojiye dayalıdır (Tablo-1): İnhalasyon hasarı, infeksiyonlar, ilaç reaksiyonları ve idyopatik nedenler. İlk üç neden sıklıkla akut hastalık yapıcı ve hastalığın başlangıcından önce bilinen maruziyetle tanınır. İdyopatik vakalar ise sıklıkla sinsidir, öksürük veya dispne ile karakterizedir<sup>(1,5)</sup>.

**Tablo 1:** Obliteranslı veya Obliteranssız Histolojik Bronşiyolit ile birlikte olan sendromlar

Inhalasyon hasarı
Toksik gaz inhalasyonu
İrritan gazlar ve mineral tozlar
Postinfeksiyon
Difüz lezyonlar
Lokalize lezyonlar
İlaça bağlı reaksiyonlar
İdyopatik
Eşlik eden hastalık yok
Kriptojenik bronşiyolit
Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Kriptojenik organize pnömoni
Diğer hastalıklarla birlikte
Organ transplantasyonu ile birlikte
Konnektif doku hastalığı ile birlikte
İlaç reaksiyonu
İdyopatik pulmoner fibroz
Hipersensitivite pnömonisi
Malign histiositoz
Kronik eozinofilik pnömoni
Adult respiratuvar distres sendromu
Vaskülit, özellikle Wegener granümatozu
Kronik tiroidit
Primer bilier siroz
Ülseratif kolit
Radyasyon pnömonisi
Aspirasyon pnömonisi
Diffüz panbronşiyolit
Lisinürik protein intoleransı
Ataksi-telanjektazi

## Histopatolojik Sınıflama

Histopatolojik sınıflama bronşiyolitın proliferatif ve konstriktif çeşitlerini içerir.

### Proliferatif Bronşiyolit

Proliferatif bronşiyolit organize intraluminal eksuda" BOOP paterni" ile karakterizedir. Kriptojenik organize pnömonide (KOP) proliferatif bronşiyolit yaygın ve baskın olarak bulunur. Proliferatif bronşiyolitte intraluminal fibrotik tomurcuklar (Masson cisimcikleri) görülür ve çoğunlukla akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografideki alveoler opasitelere eşlik eder. Özellikle KOP olduğunda SFT de restriktif bozukluk görülür<sup>(6-8)</sup>.

### Konstriktif Bronşiyolit

Konstriktif bronşiyolit membranöz ve respiratuvar bronşiyollerin duvar değişikliği ile karakterizedir ve havayolu lümeninin konsantrik daralma veya tam tıkanması ile sonuçlanır. Konstrüktif bronşiyolitteki değişiklikler akciğer biyopsisinde çok güç saptanabilir ve sıklıkla özel kesitler ve özel boyamalarla tanınır. Sıklıkla bu lezyonlar alveol kanalları ve alveol duvarlarında büyük değişiklikler olmaksızın gelişir. Histopatolojik değişiklikler: (1) Küçük havayolları etrafında silik sellüler infiltratlar (2), yaygın sellüler infiltratlar ve düz kas hiperplazisi (3), mukus stazına bağlı bronşiyolektazi, distorsiyon ve fibrozis ve (4) total tıkaçıcı bronşiyoler skarlaşma. Bu lezyonlar sıklıkla progresif obstrüktif akciğer hastalığına neden olur. Akciğer grafisi normal olabilir. Konstrüktif bronşiyolit vakaları çok nadirdir<sup>(9,10)</sup>.

## İNHALASYON HASARINA SEKONDER OLARAK GELİŞEN BRONŞİYOLİT

Duman, gaz, sis, mineral tozlar ve organik materyalin inhalasyonu ciddi endüstriyel ve çevresel tehlike oluşturmaktadır. Maruziyet silik veya ciddi klinik hastalık oluşturabilir, genellikle akut dönemde pulmoner ödem gelişimi, geç dönemde de hava yolu daralması ile giden konstrüktif bronşiyolit gelişimine neden olur<sup>(11)</sup>.

### Toksik Gazlar

Gaz ve duman inhalasyonu obliteranslı veya sade bronşiyolit için çok nadir bir nedendir. Nitröz duman maruziyeti birçok alanda (örneğin tarım, ateş savaşı, kimyasal sanayi, cephan ve mermi endüstrisi, altın ve kömür madenciliği ve kapalı alanlarda kaynakçılık) önemli bir endüstriyel ya da çevresel tehlike oluşturmaktadır.

Nitrojenoksitleri akut ve kronik akciğer hasarına neden olan en yaygın ve en iyi tanımlanmış ajanlardır. Silo doldurucuları hastalığı iyi bilinen bir örnektir. Tahmin edilen yıllık insidans yılda her 100.000 silo işçisi başına 5 silo işçisi hastalığıdır. Birçok vaka hasat zamanı ortaya çıkmaktadır (Eylül-Ekim)<sup>(11)</sup>.

### Hasar Mekanizması

Akciğer hasarının dağılımı ve yaygınlığı maruz kalınan ajanın konsantrasyonu, maruziyet süresi, maruziyet yolu, solunum paterni, ajanın çözünürlüğü ve biyolojik aktivitesi ve kişinin bireysel duyarlılığı ile ilişkilidir.

Nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) ve nitrojen tetroksit hasardan sorumludur. Nitrojen dioksit suda az çözünür. İnhalasyonu takiben gaz akciğer periferine gider su ile birleşerek nitrik ve nitröz asid ve nitrik okside dönüşür ki bunlar ciddi doku hasarına neden olan güçlü oksidanlardır. Nitrojen dioksit, klorin, amonyak, ve sülfür dioksit gibi suda yüksek çözünürlüğü olan gazların tersine burun ve üst havayolları için daha az irritandır. Gaza ağır maruziyetde ortaya çıkan sarı-kahverengimsi amonyağa benzer kokudaki duman irritatiftir ve boğulma hissine neden olur<sup>(11)</sup>.

### Klinik Bulgular

Nitrojendioksit maruziyetinin klinik bulguları, inhale edilen gaz konsantrasyonuna ve maruziyetin süresine bağlıdır. Maruziyeti üç çeşit klinik tablo izleyebilir.

Hafif maruziyet sırasında bireyler akut üst havayolları ve görme bozuklukları, öksürük, dispne, bitkinlik, siyanoz, kusma, hemoptizi, hipoksemi, vertigo, somnolans, baş ağrısı, duygusal sıkıntılar ve şuur kaybı geliştirebilir. Bu bulgular genellikle saatler içinde geriler fakat haftalar boyu da sebat edebilirler. Belirgin sekel olmaksızın genellikle tam iyileşme gözlenmiştir. NO<sub>2</sub>'in daha yüksek konsantrasyonlarının maruziyetinde ani ölüm meydana gelebilir. Ölüm bronşiyal spazm, laringospazm, refleks solunum arresti veya basit asfiksi nedeniyledir<sup>(11)</sup>.

İlk maruziyet sonrası yaşayanlarda akciğer ödemi (kimyasal pnömonitis) erken dönemlerin en sık rastlanan komplikasyonudur. Maruziyet anında çok nadiren hastalar asemptomatik olurlar veya hafif klinik bulgular taşırlar bunlar daha sonra 3-30 saat içinde ciddi ARDS tablosu geliştirirler. Uzun dönemde sekelsiz iyileşme beklenir bununla beraber bu evrede fatal gidiş olasılığı vardır.

Akut hastalıktan iyileşme sonrası rekürrens veya klinik hastalığın yeni başlayışı 2-6 hafta sonra olabilir. Bu faz progresif gidişli, öksürük ve hipoksemi ile giden dispne ile karakterizedir. Takipne vardır ve genellikle raller duyulur. Görülen histolojik olarak proliferatif bronşiyolittir (organize

pnömoni olmaksızın).

Akut fazda pulmoner ödem ve ARDS geliştiren hastalar ciddi solunum fonksiyon bozukluğu içindedirler. Bozulmuş havayolu dinamiklerinin sonucu olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, interstisyel ve alveoler ödem, bozulmuş difüzyon kapasitesi, ve nitrat iyonlarının hemoglobin ile reaksiyona girmesi neticesi methemoglobinemi oluşur ve hipoksemi gelişir. NO<sub>2</sub>'nin vücut sıvılarında çözünmesi ile nitroz ve nitrik oksitler oluşur ve doku hipoksisinden oluşan laktik asidozun da eşlik etmesiyle ağır metabolik asidoz meydana gelir. Sistemik hipertansiyon gelişebilir. Bu evredeki radyolojik bulgular pulmoner ödemle uyumludur. Yaşayanlarda bu değişiklikler hızla silinir. Otopsi çalışmalarından elde edilen histopatolojik bulgular alveol duvarlarının lenfositik sellüler infiltrasyonla kalınlaşması kadar belirgin intralveoler ödem ve eksudasyon bulgularını içerir (5). İkinci faza geçen hastalarda istirahatta veya egzersizle hipoksemi oluşur ve restriktif veya obstrüktif solunum fonksiyon bozuklukları ile birlikte. Bu geç evredeki radyolojik patern değişken olabilir. Normal bir akciğer grafisi görülebilir bununla birlikte milier, saçılmış nodüller patern karakteristik fakat bronşiyolit obliteransın çok nadir bulgusudur. Sıklıkla, ilerleyici ve irreversibl obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğu ile birlikte sadece pulmoner hiperinflasyon görülür.

#### Tedavi

Nitrik oksit veya diğer toksik gazlara maruz kalan hastaların tedavisi 48 saatlik gözlem, bunun arkasından 6-8 hafta boyu haftada veya iki haftada bir kontrol olmalıdır. Solunum fonksiyon bozukluğu oluştuğunda derhal kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Kortikosteroid tedavisi akut faz (pulmoner ödem) ve geç faz (bronşiyolit obliterans) tedavisinde yararlı olarak gösterilmiştir. Kortikosteroidler tedavinin erken kesilmesi nedeniyle relapslar bildirildiğinden minimum 8 hafta boyunca kullanılmalıdır. Bronkodilatörler sıklıkla yardımcıdır; bununla beraber, antibiyotikler sadece klinik olarak endike olduğunda ve spesifik patojene göre kullanılır. Eğer methemoglobinemi varsa, metilen mavisi 2 mg/kg intravenöz olarak başlanır, daha sonra kanda methemoglobin konsantrasyonuna göre titre edilen dozlarla devam edilir. Bu tanıdan şüphelenildiğinde açık akciğer biyopsisi veya genel anestezi planlanan hastalarda, nitroz oksidin anestetik olarak kullanılması hastalığın progresyonuna neden olabilir düşüncesi ile tavsiye edilmez<sup>(11-13)</sup>.

#### Prognoz

Genelde, toksik gaz inhalasyonundan hayatta kalanların prognozu iyidir. Bununla beraber, maruz kalanların üçte

biri maruziyet sırasında ölür. Eğitim bu hastalıktan korunmada anahtar rol oynar. Nitrik oksid seviyesini düşürecek ölçümler bilinir ve solunumsal korunma aletleri mevcuttur<sup>(2,11)</sup>.

#### Diğer Irritan Gazlar

Birçok irritan gaz nadiren bronşiyolite neden olur. Sülfür dioksit, klorin gazı, duman inhalasyonu veya inhalasyon yanığı, hidrojen klorid, amonyak, fosgen, ve kloropikrin NO<sub>2</sub> için tariflenen benzer klinik, fizyolojik, ve radyolojik bulguları gösterirler.

#### Mineral Tozlar

Asbestoz, silika, demiroksit, alüminyumoksit ve kömür gibi inorganik minerallere sekonder gelişen küçük hava yolları değişiklikleri yayınlanmıştır.

#### Organik Tozlar

Çeşitli ajanlar hipersensitivite pnömonisine neden olabilir. Bununla birlikte hipersensitivite pnömonisi olan hastaların %100'ünde interstisyel pnömoni, % 70'inde granülomlar, hemen tümünde bronşiyolar lezyonlar görülür. Bronşiyoller duvarlarında veya lümende granülomlar içerir. Hipersensitivite pnömonisinde reversibl restriktif bozukluk en yaygın fizyolojik anomalliktir. Bununla beraber, hipersensitivite pnömonisinin erken evrelerinde varolabilir. Hastalık ilerledikçe baskın histopatolojik yapıya bağlı olarak ya obstrüktif veya restriktif fizyolojik bozukluk gelişebilir.

### BRONŞİYOLİTİN İNFEKSİYÖZ NEDENLERİ

İnfeksiyöz nedenler, akut bronşiyolit en yaygın nedeni olarak çocuklarda erişkinlerden daha sık bulunurlar. Bronşiyolitle en sık birlikteliği olan ajanlar virusler ve Mycoplasma pneumoniae'dir. Bu ajanlar solunum yollarının epitel hücrelerini hasarlarlar. Konstrüktif bronşiyolit infeksiyonu takiben gelişen en yaygın histopatolojik paterndir.

#### Erişkindeki Enfeksiyöz Bronşiyolit

Erişkinlerdeki akut bronşiyolit primer olarak Mycoplasma pneumoniae ile ilişkilidir; bununla beraber, diğer birçok virüs (Öz. Respiratuvar Sinsityal Virüs) ve bakteriyel ajan da tanımlanmıştır. Erişkin popülasyonda infeksiyona sekonder bronşiyolit obliterans vakası olarak sadece sporadik vakalara rastlanılmaktadır<sup>(14)</sup>.

Erişkinlerde infeksiyöz bronşiyolit klinik görüntüsü iyi tanımlanmamıştır. Birçoğu üst havayolu enfeksiyonu hikayesini takiben gelişen egzersiz dispnesi, öksürük, takipne,

ateş ve wheezing yakınması içindedir. Kızamık, suçiçeği ve boğmaca erişkinde bronşiyolit obliterated neden olmaktadır (15,16). Birçok erişkin ölümlerle sonuçlanan akut veya subakut difüz obstrüksiyon gelişir. Akciğer radyolojisi normal olabilir veya hiperenflasyon, subsegmental konsolidasyon ve kollaps görülebilir. YRBT'de bazı hastalar difüz nodüler veya retiküler patern gösterirken diğerleri yer yer alveoler ve buzlu cam paterni gösterebilir<sup>(17)</sup>(Resim 1).



**Resim 1:** İnfeksiyöz bronşiyolitli hastanın BT kesiti

### BRONŞİYOLİTİN İDYOPATİK ŞEKİLLERİ

Birçok idyopatik klinikopatolojik sendrom raporlanmıştır. Bu sendromlar için spesifik etyoloji tanımlanmamasına rağmen bunlar benzer sendromlardır ve daha yaygın problemler olan KOAH, pnömoni ve pulmoner fibrozis gibi hastalıklardan ayrılabilir. Bu bölümde üç sendrom anlatılacaktır: kriptojenik erişkin bronşiyolit, respiratuvar bronşiyolit-ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD), kriptojenik organize pnömoni (KOP)<sup>(18)</sup>.

#### Kriptojenik Erişkin Bronşiyolit

Nadir görülen bir klinikopatolojik sendromdur. Patogenezi bilinmemektedir. Hastalığın gerçek insidansı bilinmez fakat obstrüktif akciğer hastalıklarının 4%'ünü tutmaktadır. Hastalığın tanısı için şüphe duymak gerekir<sup>(9,19)</sup>.

#### Klinik Bulgular

Birçok hasta 6-24 aydır öksürük, nefes darlığı ve diğer nonspesifik yakınmaları olan orta yaşlı bayan hastalardır. Birçok vaka hızla ciddi obstrüktif hava yolu hastalığı gelişimi ile bilinir ki bu diğer obstrüktif hastalıklardan farklıdır. Sigara içme hikayesi, kronik balgam çıkarımı, sık akciğer enfeksiyonu hikayesi, wheezing vardır ve bilinen konnektif doku hastalığı veya immunglobulin eksikliği yoktur. İnfeksiyon hasarı veya viral enfeksiyonla ilişki

tanımlanmamıştır. Wheezing veya raller duyulabilmekle beraber fizik bulgular dikkate değer değildir<sup>(20,21)</sup>.

#### Tanı

Akciğer grafisi bulguları normaldir veya nonspesifiktir. Bronş kalınlığında artış görülebilir. Hiperenflasyon (fıçı göğüs veya hiperlüsen alanlar olmaksızın) tek bulgu olabilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi normaldir veya havayolu dilatasyonunu gösterebilir<sup>(22)</sup>.

Solunum fonksiyon testleri birçok bozukluğu gösterebilir. Birçok hastanın akciğer volümleri artmıştır ve hava akımı obstrüksiyonu vardır. Difüzyon kapasitesi azalmıştır ve istirahat hipoksemisi varolabilir.

Bronkoalveoler lavaj çalışmaları nötrofili ile birlikte spesifik nötrofil ürünleri olan kollajenaz ve miyeloperoksidazın arttığını gösterir. Hastaların pek çoğunun nötrofil düzeyi %25'den fazladır (sigara içmeyenler için normal < %4); bazıları %90'ın da üstündedir<sup>(23)</sup>.

#### Tedavi

Steroidler erişkin bronşiyolitli pekçok hastada faydalı olmuştur. İrreversibl değişiklikler ve kalıcı progresif nefes darlığı gelişmeden önce yapılacak erken tedavi önemli olabilir. Tedaviye cevap veren hastalarda bronkoalveoler lavaj nötrofilisi normale döner. Böylece bu vakaların tanısı ve diğer küçük hava yolu hastalıklarından ayrılması (Örneğin respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, astım, kronik bronşit, amfizem, konnektif doku hastalığı ile birlikte olan bronşiyolit ve diffüz panbronşiyolit) mümkün ve önemli olur<sup>(19,24)</sup>.

### Respiratuvar Bronşiyolit ile ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı:

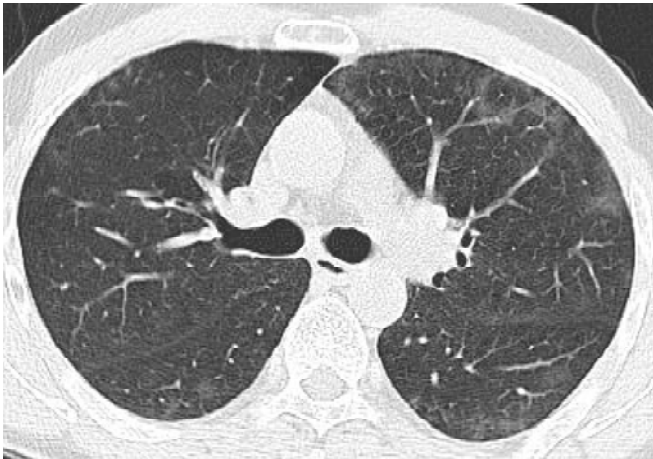
Bronşiyolit sigara dumanına maruz hastalarda gösterilmiştir. İnflamasyon ve fibrozis küçük hava yollarının distorsiyonu ve küçük hava yollarının daralmasına neden olabilir. Respiratuvar bronşiyolit başlangıçta bilinen bir hastalığı olmayan genç sigara içicilerinin otopsisinde tesbit edildiğinden lezyonlar klinik olarak önemsiz olarak düşünülmüştü. Daha sonra, respiratuvar bronşiyollerdeki lezyonların sigara içenlerde görülen hafif solunum fonksiyon bozukluğunun respiratuvar bronşiyollerdeki lezyonlarla açıklanabileceği hipotezi ortaya atılmıştı bu nedenle 'küçük hava yolu hastalığı' denildi. En son olarak halen veya önceden sigara içenlerde RB-ILD farklı bir klinik sendrom olarak bulundu. Bu hastalık deskumatif interstisyel pnömoni ve pulmoner langerhans hücreli granülomatoz ile karışabilir. Bu iki hastalık da hemen tamamen sigara içenlerde gelişir<sup>(25)</sup>.

### Klinik Bulgular

Erkek kadın oranı 1.6:1'dir. Birçoğu 40-50 li yaşlarda halen veya eskiden sigara içenlerdir. Ortalama sigara maruziyeti 30 paket/yıldır. RB-ILD insidansı bilinmemektedir. Hastalar sıklıkla dispne (70%) ve öksürük (58%) ile prezente olur. Kaba raller sıklıkla duyulur (33%) ve tüm inspirasyon süresince devam eder, bazen ekspirasyonda da devam eder. Çomak parmak raporlanmamıştır. Rutin laboratuvar çalışmaları genellikle normal bulunur.

### Görüntüleme

Hastaların çoğunda (%80) akciğer volümleri normal bulunurken akciğer grafisinde difüz, ince retiküler veya nodüler interstisyel opasiteler görülür. Bronş duvarında kalınlaşma, peribronşial interstisyumun belirginleşmesi, küçük regüler ve irregüler opasiteler, and küçük periferel yüzük görüntüsü respiratuvar bronşiolitin karakteristik özellikleridir. YRBT'de difüz veya yer yer buzlu cam görüntüsü veya ince nodüller bulunur. Hafif amfizem, atelektazi, veya lineer ve retiküler interstisyel patern de gözlenmiştir. Patoloji ile CT yi korele eden bir çalışmada buzlu cam görüntüsü 3 ana histolojik bulguya karşılık gelmiştir: (1) Hafif interstisyel inflamasyon veya fibrozisle birlikte alveollerde makrofaj ve mukus birikimi (2) Alveol duvarlarının inflamatuvar hücrelerle kalınlaşması ve (3) Organize alveolitin varlığı. Parankimal mikronodüller peribronşiyal fibrozis ile bronşiyollerin genişlemesine karşılık gelmiştir<sup>(25,26)</sup>(Resim 2).



**Resim 2:** Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı olan hastanın toraks BT kesitlerinde yamalı buzlu cam görünümleri

### Fizyolojik Bulgular

Solunum fonksiyon testleri normal olabilir; bununla beraber, en yaygın olarak mikst obstrüktif ve restriktif patern bulunur. Çoğunlukla TLC ve FRC normaldir, fakat RV genellikle artmıştır. DLCO normal veya hafif düşmüş olarak bulunur. İstirahatte veya egzersizle hipoksemi olabilir.

### Tedavi

RB-ILD'nin kliniği ve prognozu bilinmemektedir. Birçok çalışma akciğer grafisi ve akciğer fonksiyonunda kortikosteroide çok iyi cevap olduğunu göstermiştir. Sigara içimi patogeneizde önemli bir rol oynadığından sigaranın kesilmesi takipte önemli bulunmuştur<sup>(1)</sup>.

### Kriptojenik Organize Pnömoni

Başlangıçta akciğer hasarına cevap olan patolojik karakteristiklerle tanımlanan kriptojenik organize pnömoni (KOP) veya idyopatik BOOP, Lange tarafından 1901 de farklı bir klinik tablo olarak bildirilmiştir. Bununla beraber, KOP'un tanısı 1980'lerin başlarında artmış ve birçok araştırmacı kliniği primer hava yolu hastalığından çok pnömoni özellikleri ile vurgulamıştır.

### Klinik Bulgular

KOP'un gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Prevalans 100,000 başvuruda 6-7 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın başlangıcı genellikle 5.-6. dekata denk gelmektedir, ortalama yaş 58'dir; erkek kadın oranı eşittir. Tanıdan önceki semptomların süresi tipik olarak 2 aydan azdır; çok az vakada bu süre 6 aydan uzundur. Bu durum tanı öncesi genelde 18 aydan fazla semptomatik olan usual interstisyel pnömoninin (UIP) tersinedir. Sigara içimi tetikleyen faktör değildir, ortalama %50 olgu sigara içmemektedir, %25 olgu eskiden içip bırakanlardır sadece %25 olgu halen sigara içicisidir<sup>(18,19)</sup>.

Klinik tablo sıklıkla toplumdaki kazanılmış pnömoniye taklit eder. İnatçı ve genellikle kuru öksürük en yaygın semptomdur (% 72). Sıklıkla, hastalar egzersizle gelen dispneden yakınır (%66). Hastalığın başlangıcı genellikle gribal enfeksiyon gibi başlar, ateş (% 51), kırıklık (%48) yorgunluk ve öksürük yakınmaları olur. 4-5 kilodan fazla kilo kaybı (%57)çok görülürken hemoptizi KOP'ta çok nadir rastlanan bir bulgudur<sup>(18)</sup>.

Fizik muayenede inspiratuvar raller (%74) duyulur. Wheezing ve çomak parmak nadirdir (<% 5). Bir seride %28 hasta normal muayene bulgularına sahip bulunmuştur<sup>(20)</sup>.

### Laboratuvar Bulguları

Rutin laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Lökositoz hastaların yarısında görülen bir bulgudur. Eritrosit sedimentasyon oranı yükselmiştir sıklıkla 100 mm/saati geçer; %70-80 hastada C reaktif protein pozitif olarak bulunur. Otoantikorlar genellikle negatif veya sadece hafif pozitifdir.

### Akciğer Görüntüleme Bulguları

Radyolojik bulgular normal akciğer volümleri ile birlikte bilateral difüz alveoler opasiteler şeklindedir. Bu patern % 79 hastada tanımlanmıştır. Opasitelerin periferik dağılımı kronik eozinofilik pnömonideki benzer. Nadiren alveoler opasiteler tek taraflı olabilir. Ek olarak, tekrarlayan ve gezici pulmoner opasiteler de sık görülür. İdyopatik BOOP'lu Japon hastaların %50'sinde gezici radyolojik gölgelenmeler tariflenmiştir. İrregüler lineer veya nodüler interstisyel gölgeler nadiren görülür. Balpeteği akciğer başlangıçta nadir görülür ve sadece progresif hastalığı olan bir grup hastada geç bulgu olarak bulunur. Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, hiperenflasyon ve akciğer kaviteleri gibi diğer radyolojik anomaliler nadiren görülür. Radyolojik bulguların ağırlığı tutulan respiratuvar bronşiolerin ve alveol kanallarının genişliği ile koreledir.

Akciğer tomografisi birçok vakada (%90) yamalı alveoler konsolidasyonu göstermektedir. Konsolidasyon çoğunlukla subplevral ve/veya peribronkovasküler dağınıktır. Buzlucam opasiteler (%56), küçük nodüler opasiteler (%22), ve bronşiyol duvar kalınlaşması ve dilatasyonu görülür. Bu yamalı opasiteler daha sıklıkla akciğerin periferinde ve alt akciğer zonlarındadır. Tek taraflı tutulum nadirdir<sup>(21)</sup>(Resim 3 a-b).



**Resim 3a:** Kriptojenik organize pnömonisi olan hastaya ait PA Akciğer grafisi. **3b:** Aynı hastaya ait BT kesiti

### Fizyolojik Bulgular

Solunum fonksiyonları genellikle bozulmuştur, restriktif defekt en yaygın bulgudur. Obstrüktif defekt (FEV1/FVC% < % 70) nadiren bulunur (<% 21) ve halen veya geçmişte sigara içenlerde görülür. Difüzyon kapasitesi (DLCO) hastaların çoğunda düşmüştür(% 72). İstirahat alveoloarteryel oksijen gradyentinin artması (> 20 mmHg) ve egzersize bağlı hipoksemi yaygın bulgulardır(% 83)<sup>(2)</sup>.

### Bronkoalveoler Lavaj Bulguları

BAL çalışması KOP'lu çok az hastada yapılmıştır. BAL'da verilen sıvının geri alınması sağlıklılara göre daha az olabilmektedir. Bununla beraber, geri alınan sıvıdaki hücre sayısı sağlıklı gönüllülerdekinden fazladır. KOP'da makrofaj

yüzdesi daha düşük iken lenfosit, nötrofil, eozinofil miktarı daha yüksektir. KOP'lu hastalar IPF'li hastalara göre daha yüksek lenfosit miktarına sahiptir. KOP'taki diğer BAL anormallikleri, köpüklü makrofajların varlığı, nadiren mast hücreleri ve plazma hücreleri, CD25 ekspresyonu, CD4/CD8 hücre oranının düşüşü, normal CD57+ hücre oranı; ve artmış aktive T hücreleridir. Bulgular hipersensitivite pnömonisine benzerdir. Bununla beraber hipersensitivite pnömonisinde CD25 ekspresyonu normaldir ve CD57+ hücreleri de artmıştır. Bu artmış selüleritenin karışımı paterni özellikle akciğer grafisindeki multipl alveoler opasiteyle beraber olduğu zaman KOP için spesifiktir<sup>(26,27)</sup>.

### Tanı

BOOP histopatolojisi bir tanı değildir ancak birçok hastalığın yarattığı hasara bir cevap olduğundan altta yatan etyolojiyi araştırmayı yönlendiren bir sonuçtur (Tablo II). Çoğunlukla spesifik neden bulunamaz. Bu nedenle, idyopatik BOOP veya KOP ekarte edilecek tanıdır. Enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, inhalasyon yaralanmaları, akciğerin radyasyona maruz kalışı en sık görülen birlikteliklerdir.

**Tablo II:** BOOP histopatolojisi ile birlikte görülen durumlar

İdyopatik BOOP (kriptojenik organize pnömoni)
Organize difüz alveoler hasar/ ARDS
Hipersensitivite pnömonisi
Kronik eozinofilik pnömoni
Kollajen vasküler hastalıklar
- Ankilozan spondilit
- Behçet hastalığı
- Esansiyel miks kriyoglobulinemi
- Poliarteritis nodoza
- Polimiyozit/dermatomyozit
- Romatoid artrit
- Skleroderma
- Sjögren sendromu
- Sistemik lupus eritematoz
Enfeksiyon
- Viral
- HIV enfeksiyonu
- Adenovirus
- İnfluenza
- Bakteriyel
- Nocardia asteroides, Micoplasma pneumoniae, Legionella pneumophyllia, Clamidyia
- Protozoa
- Plasmodium vivax, Pneumocystis jirovecii
- Fungal
- Aspergillus
İlaç reaksiyonları
Inhalasyon hasarı
- Sülfür dioksit
Akciğer radyasyonu
Meme kanseri, kronik tiroidit, ülseratif kolit, mide içeriği aspirasyonu, neoplazm/miyeloproliferatif hastalıklar, kemik iliği transplantı akciğer transplantı/rejeksiyon, Wegener granülomatozu, bronşial obstrüksiyonun distalinde, "obstrüktif pnömoni", kronik kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği
Yaygın değişken immün yetmezlik sendromu, esansiyel miks kriyoglobulinemi

Açık veya torakoskopik akciğer biyopsisi tanıyı desteklemek için gerekir. Yeterli akciğer dokusu elde edilmeli ve diğer hastalıkları özellikle idyopatik pulmoner fibroz, hipersensitivite pnömonisi, kronik eozinofilik pnömoni, veya ARDS de görülen difüz alveoler hasarı ekarte etmelidir.

Transbronşiyal akciğer biyopsileri genellikle tanıyı desteklemek ya da diğer hastalıkları ekarte etmek için yetersizdir. Biyopsiler deneyimli akciğer patoloğu tarafından gözden geçirilmelidir<sup>(23,28)</sup>.

#### Tedavi ve Klinik Takip

Kortikosteroid tedavi en yaygın uygulanan tedavidir. Hastaların 2/3'ünde klinik, radyolojik ve fizyolojik tam düzelme gözlenir. Yaklaşık 1/3 hastada ise kalıcı hastalık gelişir. Genel olarak klinik iyileşme hızlıdır, birkaç gün veya birkaç hafta içindedir. Bazen iyileşme çok dramatik olur. Relapslar genellikle 1-3 ay sonra kortikosteroidlerin çekilmesiyle olur. Relaps yaşayan birçok hasta kortikosteroidin tekrar başlanmasıyla iyileşir. Nadiren 3-6 ay sonra spontan iyileşme de bildirilmiştir<sup>(18)</sup>.

Akciğer grafisinde alveoler opasiteler gözlenen hastalar interstisyel opasiteler gözlenen hastalara göre daha iyi bir prognoz sergilemişlerdir. KOP'un genel prognozu diğer interstisyel akciğer hastalıklarından iyidir(Örnek IPF). Beş yıllık sağ kalım KOP'da %73 iken sekonder organize pnömonide solunuma bağlı nedenlerle 5 yıllık ölüm oranı %44'lere düşmektedir. Hızla ölümcül gidiş gösteren KOP çok nadirdir<sup>(20)</sup>.

KOP'lu hastaları tedavi için yeterli oral kortikosteroid dozu bilinmemektedir. Tedavi genellikle 1-1,5 mg/kg olarak başlanmalı ve günlük 100 mg'ı aşmamalıdır. İlaç sabah tek doz halinde verilir ve bu dozda 4-8 hafta devam edilir. Eğer 5-8 hafta sonra hasta stabil ise veya iyileşmiş ise, doz 4-6 hafta süren basamaklar halinde 0.5-1 mg/kg/gün azaltılarak kesilir. Hızlı progresif gidişli KOP tedavisinde başlangıçta yüksek doz, parenteral kortikosteroid tedavi (örneğin metil-prednisolon, her 6 saatte bir 125-250 mg iv, 3-5 gün) önerilmiştir.

Stabil veya iyileşmiş hastada prednizolon 3-6 aylık tedaviden sonra basamaklı olarak düşülür ve kesilir. Akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları ilk yıl için her 6-8 haftada bir tekrarlanır ve herhangi bir rekürrens durumunda tedaviye tekrar başlanır. Kortikosteroid tedavisi genellikle iyi tolere edilmesine rağmen yan etkileri sıktır ve bazı hastalarda bu yan etkiler daha çabuk gelişir.

Eğer hasta kortikosteroid tedaviye rağmen kötüleşirse kortikosteroid devam ederken düşük dozda (0.25 mg/kg/gün) sitotoksik ajan eklenmelidir. Siklofosfamidin KOP için

optimal dozu bilinmemekle beraber 1-2mg/kg/gün olarak tek dozda kullanılır. Günlük 50 mg başlangıç dozunda başlanabilir; doz 2-4 hafta içinde kademeli olarak arttırılır. Maksimal doz günlük 150 mg'ı geçmemelidir. Klinik cevap için yeterli fırsat verildiğinden emin olmak için en az 3-6 aylık tedavi süresi gerekir. Siklofosfamidin hematolojik etkileri yaygındır ve doz ayarlaması gerektirir; total beyaz küre 4000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olmalıdır. Lökopeni en çok rapor edilen hematolojik toksisitedir; anemi ve trombositopeni daha az sıklıkla raporlanır. Bazı vakalarda ilacın kesilmesinden sonra da aylarca sebat eder. Hemorajik sistit ve mesane kanseri ürolojik komplikasyonlar olarak bilinir, ancak bu komplikasyonlar kanser tedavi rejimlerinde kullanılan daha yüksek dozlarda görüldüğünden daha azdır<sup>(29)</sup>.

#### Lokalize Bronşiyolit Obliterans Organize Pnömoni

Kimi zaman kanseri dışlamak için yapılan açık akciğer biyopsilerinde lokalize BOOP alanlarına rastlanır. Bu lezyonlar radyolojik olarak irregüler nodüller veya irregüler, sublobar alveoler infiltrasyon alanlarıdır. Cerrahi rezeksiyon ile bu problem ek bir tedaviye ihtiyaç göstermeksizin ve relaps veya solunumsal ölüm rapor edilmeksizin çözülür. Lezyonların başlangıcı bilinmemektedir belki de iyileşmekte olan bir pnömoniye sekonder olabilir<sup>(30)</sup>.

#### KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

Konnektif doku hastalıklarının birçoğunda pulmoner tutulum yaygındır. Birçok vakada solunumsal fonksiyon bozukluğu hava yollarından çok alveolleri etkilemiştir. Bronşiyolit bu grupta sık görülmez ve konnektif doku hastalıkları arasında belirtileri değişir. Dahası, bronşiyoler hastalıkların anlaşılması çoğunlukla vaka takdimlerine ve küçük vaka serilerine dayanmaktadır<sup>(1)</sup>.

#### ORGAN TRANSPLANTASYONU

Pulmoner hastalık organ transplantasyonlarının yaygın bir komplikasyonudur ve transplantasyon alıcılarında mortalite ve morbiditenin önemli bir kaynağıdır. Bronşiyolit, ilerleyici hava yolu obstruksiyonu ile seyrederek ve giderek en yaygın infeksiyon dışı posttransplant respiratuvar komplikasyondur. BOOP paterni de renal transplant alıcılarında raporlanmıştır<sup>(1,2)</sup>.

## Kemik İliği Transplantasyonu

Akut (Transplanttan 20-100 gün sonra) veya kronik (transplanttan >100 gün sonra) graft-versus-host hastalığı (GVHD) allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların kliniğine sıklıkla eklenmektedir. Akut GVHD hastaların %30-60'ını etkiler. Hastalık deri, karaciğer ve mideyi tutar ve bu komplikasyonu hastaların %90'ı yaşar. Kronik GVHD uzun süreli allojenik transplant yaşayanlarının %33'ünde meydana gelir. Bu hastalığın değişken bulguları skleroderma benzeri deri lezyonları, Sjögren sendromu, oral ve özofageal mukozitler, malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı, genel zayıflık, enfeksiyonlar ve immunregülasyon hastalıklarıdır<sup>(3)</sup>.

Pulmoner hastalık kemik iliği transplantasyon hastalarının %40-60'ında görülen yaygın bir komplikasyondur. Dahası pulmoner komplikasyonlar transplant alıcılarının mortalite ve morbiditesinde önemli bir nedeni oluşturmaktadırlar. Pulmoner komplikasyonlar; infeksiyöz pnömoni (bakteriyel, fungal, veya viral, özellikle sitomegalovirus) veya idyopatik interstisyel pnömonilerdir. Lenfositik bronşit ve trakea ve büyük bronşların lenfoplazmasitik infiltrasyonları kemik iliği transplantasyonundan sonra görülen en erken pulmoner problemler arasında sayılmaktadır. Bronşiyolitisi obliteransa sekonder ilerleyici havayolu obstrüksiyonu en sık görülen noninfeksiyöz, posttransplant solunumsal komplikasyondur. Semptomlar transplantasyonu izleyen 100 günden sonra çıkar, genellikle GVHD tablosundadır. Bronşiyolitisi obliterans gelişen olguların büyük çoğunluğu kronik GVHD 'si olan allojenik kemik iliği transplantasyonu alıcılarıdır. Ancak otolog KİT sonrası da bronşiyolitisi obliterans gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir<sup>(3,6)</sup>.

### Klinik Bulgular

Kronik GVHD ile yaşam sürenlerin yaklaşık %10-17 sinde ağır obstrüktif akciğer hastalığı gelişir. İleri yaş, tekrarlayan sinüzit, GVHD için metotreksat profilaksisi ve akkiz hipogamaglobulinemi risk faktörleri arasındadır. Hastalar genellikle kuru öksürük (%60), egzersizle gelen dispne (%51) ve nazal konjesyonla başvururlar. Hastaların %40'ında yer yer wheezing duyulur; ekspiratuvar "squeak"ler de sık olarak tesbit edilmiştir. İki taraflı raller yaygın değildir<sup>(2)</sup>.

### Radyografik Bulgular

Vakaların %80'inde akciğer alanları normal olmakla birlikte akciğer grafisinde difüz interstisyel opasiteler görülebilir. Hiperventilasyon da görülebilir. İleri hastalığı olanlarda pnömotoraks komplikasyonu eklenebilir. Taniyi

desteklemekte YRBT yardımcı olabilir. Bronşiyolitisi obliteransta en çarpıcı BT bilgisi pulmoner damarların daralması ile birlikte giden lobüler veya segmental atenuasyon alanlarıdır. Atenuasyon alanları hava hapsi ve oligemi bölgelerini gösterir<sup>(1,2)</sup>.

### Fizyolojik Bulgular

Solunum fonksiyon testlerinde yeni obstrüktif bir paternin gelişimi özellikle GVHD varlığında bronşiyolitisi obliterans gelişimi için önemli bir belirteçtir. Hiperenfasyonla birlikte azalmış akım en sık rastlanan bulgudur. Bazı hastalarda transplantasyon sonrası bronşiyal hiperreaktivite de tanımlanmıştır fakat çoğunluğunda bronkodilatatörlere cevap vermeyen fiks obstrüksiyon mevcuttur. Transplantasyon öncesi bronşiyal hiperreaktivitenin varlığı klinik veya patoloji kanıtlı posttransplant bronşiyolitisi obliteransın gelişimi ile bağlantılı değildir. Difüzyon kapasitesi azalmıştır ve hipoksemi yaygındır<sup>(5)</sup>.

### Tanı

Transbronşiyal akciğer biyopsileri kesin tanıyı koymada genellikle yetersizdir. Açık veya torakoskopik akciğer biyopsisi sıklıkla gerekir. Enfeksiyonlar sık görüldüğünden hemen tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Bu durumda BAL analizi sadece enfeksiyonu dışlamada yararlıdır. Lenfositik veya lenfosit-nötrofil karışımı baskınlığı beklenendir (Örneğin BAL sıvısında %30- 50 lenfosit)<sup>(31)</sup>.

### Tedavi

Kemik iliği transplantasyonu ile birlikte gelişen bronşiyolitisi obliteransın uygun tedavisi net değildir. Vakaların çoğunda bronkodilatörler ve kortikosteroidler hava akımı kısıtlılığını düzeltmemişlerdir. Dahası kronik GVHD için kullanılan immünsupresif tedavi solunum fonksiyonlarında yararlı bir etki yapmamıştır. Sonuç olarak erken tanı ve takip tedavinin başarısı için gereklidir.

Prognoz değişkendir. Raporlanan hastaların önemli bir kısmı ilerleyici ve kalıcı hastalığa sahiptir ve birçoğu solunum yetmezliğinden ölür (hastaların % 40-65'i). Erken tanı, erken tedavi ve siklosporin A'nın tedaviye girmesi ile posttransplantasyon obstrüktif hava yolu hastalığı insidansının düştüğü görülmüştür<sup>(32)</sup>.

## Kalp-Akciğer Transplantasyonu

Kalp akciğer transplantasyonunun uzun süreli yaşayanlarında başlıca pulmoner komplikasyon hayatı tehdit eden obstrüktif ventilatuvar defekt yapan bronşiyolitisi obliteransdır.



### Klinik Bulgular

Bronşiyolitisi obliterans kalp akciğer transplantasyonunu izleyen birkaç ay ile birkaç yıl içinde görülür. Çoğunlukla mukopürülan balgamli produktif öksürük vardır. Progresif dispne bu semptomları takip eder. Birçok hasta hem bakteriyel hem de viral tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme hikayesi taşır. Bazen hastalığın başlangıcı sadece rutin tarama amaçlı istenen solunum fonksiyon testi anormalliğiyle tanınır. İleri hastalıkta egzersizde wheezing yaygındır.

Bronşiyolitisi obliterans gelişimi sıklıkla erken kontrolsüz ciddi organ rejeksiyonu ile tetiklenir. Sıklıkla hastalar önceden sitomegalovirüs, Pneumocystis carinii veya EBV akciğer enfeksiyonu geçirme hikayesine sahiptir. Akciğer muayenesinde difüz kaba raller ve ekspiratuvar ronküsler duyulur.

### Radyografik Bulgular

Hastalığın erken evrelerinde akciğer grafisi normal olabilir, fakat sıklıkla difüz, nonspesifik peribronşial ve interstisyel opasiteler ve plevral kalınlaşma gözlenir. Bronkografi ve BT santral bronşektazi gösterir<sup>(1,33,34)</sup>.

### Fizyolojik Bulgular

Solunum fonksiyon testleri irreversibl hava yolu obstrüksiyonunu gösterir bununla birlikte total akciğer kapasitesi de azalmıştır. Orta derecede DLCO azalmıştır. Hipoksemi ve hipokapni vardır<sup>(2)</sup>.

### Tanı

Kalp-akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda bronşiyolitisi obliterans tanısını desteklemek ve solunum fonksiyon bozukluğu yapan diğer nedenleri ekarte etmek için açık veya torakoskopik akciğer biyopsisi yapılır. Bu potansiyel komplikasyonun artışı ile, hastalığın erken tanısı için seri solunum fonksiyon testleri, BAL yapmak ve tekrarlanan akciğer biyopsileri almak tanıyı koyduracak cerrahi biyopsi ihtiyacını azaltabilir. Klinik semptom ve bulgu yokluğunda alınacak transbronşial biyopsi takibinin değeri ve rolü bilinmemektedir. Guilinger ve arkadaşları bu yolla %25 vakada şüphelenilmemiş rejeksiyon veya enfeksiyon bulmuşlardır. Şüphelenilmemiş atakların %68 'i akciğer transplantasyonundan sonraki ilk 6 ayda olmuştur.

### Tedavi

Tekrarlayan rejeksiyon epizodlarına karşı koruyucu tedavi en önemli yaklaşımdır. Akut rejeksiyon ve herhangi bir enfeksiyonun derhal yapılan tanı ve tedavisi istenen yaklaşımdır. Rutin seri solunum fonksiyon testleri ve fiberoptik bronkoskopi ile transbronşial biyopsi ve BAL yardımcıdır.

Bronşiolitis obliterans karşı koruyucu en iyi immunsupresif tedavi azathioprin ve siklosporindir. Prednison da genellikle eklenir. Kortikosteroidler, bronkodilatörler, antibiyotikler, antitümör globulin, veya OKT3 monoklonal antikor bazı hastalarda stabilizasyonu veya hastalığın geri dönüşünü sağlamıştır. Retransplantasyon başarılıdır. Spontan iyileşme görülmemiştir.

### Akciğer Transplantasyonu

Başlangıçta akciğer transplant alıcılarının bronşiyolitisi obliterans geliştirmedikleri zannedilmişti ancak günümüzde transplantın uzun süreli başarısını sınırlayan başlıca faktör olarak bronşiyolitisi obliterans bilinmektedir. Prevalansı %35-%50 olarak tahmin edilmektedir. Tek akciğer transplantlılar arasında bronşiolitis obliterans insidansı yaklaşık %20, çift akciğer transplantında ise %12 'dir.

Risk faktörleri tekrarlayan akut rejeksiyon epizodları, ağır akut rejeksiyon, yetersiz immunsupresyon, tekrarlayan enfeksiyonlar ve akciğer transplantının hemen sonrasında iskemik havayolu hasarıdır. Klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgular ve tedavi kalp-akciğer transplantasyonundakilere benzerdir.

### BRONŞİYOLİTİN İLACA BAĞLI NEDENLERİ

Genellikle organize pnömoni ile birlikte bronşiyolitisi birçok ilaçla birlikte görülmektedir (Tablo III). Pek çok yayın ek vaka yada küçük vaka serilerine aittir. Tedavide ilk yapılacak ilacın kesilmesidir. Ciddi gidişli vakalar veya tedavinin kesilmesinin tavsiye edilmediği vakalar için steroid tedavisi hayat kurtarıcı olabilir<sup>(34)</sup>.

**Tablo III:** Bronşiyolit gelişimine neden olan ilaçlar

Penisilamin	Paraquat zehirlenmesi
Altın	Sulfasalazin
Amiodaron	Asebutolol
Hekzametonyum	Sulindak
L-triptofan	Bleomisin
Busulfan	İnterferon
Serbest baz kokain	Minosiklin
Sefalosporin	Sauropus androgenus

### DİFFÜZ PANBRONŞİYOLİT

Diffüz panbronşiyolit (DPB) küçük hava yollarının nisbeten Japonya'da daha sık görülen bir hastalıdır. Çin ve Kore'den de bildirilmiş vakalar bulunmaktadır. Literatürde Asya dışı ülkelerden de bildirmiş az sayıda vaka raporu vardır. HLA-Bw54'te belirgin artışla (%63 sıklıkla) birlikte ailesel geçiş gösterilmiştir. Bu antijenin toplumda görülme

sıklığı çok düşüktür(%11.8). Yurtdışında yaşayan Asyalılarda hastalığın çok nadir oluşu çevresel faktörleri de akla getirmiştir (35,36).

#### Klinik bulgular

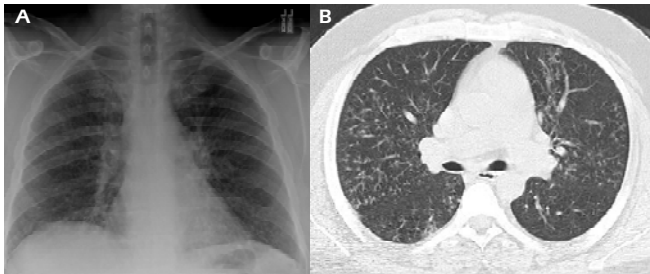
Difüz panbronşiyolit erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür. Yaşamın 4-7. dekatlarında pik yapar; ortalama görülme yaşı 50 dir. Kronik sinüzit vakaların %75-100'ünde görülür. Sinüs semptomları solunum semptomlarından yıllarca hatta dekatlarca önce başlar. Pürülan balgamlı kronik öksürük, egzersiz dispnesi, ve wheezing en aygın klinik bulgulardandır. Sigara veya mesleki maruziyet predispozan faktör olarak gösterilmemiştir. Fizik muayenede kaba raller duyulur, çomak parmak görülmez.

En karakteristik laboratuvar bulgu kalıcı serum soğuk aglutinin yüksekliğidir; mikoplazma antikör titesi (-)dir. Romatoid faktör yükselmiş olabilir. İmmunglobulin seviyeleri genellikle normaldir(36,37).

#### Radyografik Bulgular

Akciğer grafisinde çapı en fazla 2 mm olan küçük nodüler opasiteler akciğer alanlarına difüz olarak dağılmış bulunur. Daha ileri hastalıkta retiküler patern belirgin olabilir. Hiperinflasyon bulguları mevcut olabilir.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi pulmoner hastalığın yerleşimi ve dağılımı hakkında konvansiyonel akciğer grafilerinden daha çok bilgi verir, klinik evreyi ve patolojiyi daha iyi yansıtır. Nodüler gölgeler sentrilobüler dağılım gösterir ve sıklıkla küçük dallanmış lineer atenuasyon alanlarına doğru taşarlar. Nodüller ve çizgisel dansiteler, intraluminal muküs tıkaçları ile genişlemiş bronşiyol duvarlarına bağlıdır. Akciğer dansitesinde homojenitenin olmayışı periferik hava hapsinin sonucunda meydana gelir. Bronşektazi ilerlemiş hastalıkta belirgin olabilir(37,38)(Resim 4a, 4b).



**Resim 4a:** Difüz panbronşiyolit tanılı hastaya ait PA Akciğer grafisi.

**4b:** Aynı hastaya ait BTkesiti

#### Fizyolojik Bulgular

Solunum fonksiyon testleri belirgin obstrüksiyonu gösterir. Arteriyel kan gazlarında hiperkapni ile birlikte ya da olmaksızın

hipoksemi görülür. Nadiren restriktif ventilatuvar bozukluk olabilir. Difüzyon kapasitesi düşüktür. Genel olarak difüz panbronşiyolitli hastalar bronkodilatöre kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalara göre daha az yanıt verirler(39).

#### Tedavi ve izlem

Difüzpanbronşiyolitin optimal tedavisi belirsizdir. Düşük doz eritromisin (200- 600 mg/gün) birçok hasta için yeterlidir. Eritromisin mukus üretiminde de düşüşü de sağlar. Solunum fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar. Kortikosteroidler genelde tedavi rejimlerinde yer almaktadır, fakat etkinliğini kanıtlanmamıştır(40).

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar hastalıkla birlikte olan bronkoreyi kontrol altında alabilir. Beta 2-agonistler veya ipratropium bromid mukosilier aktiviteyi arttırmada ve reversibl havayolu hastalığı olanlarda bronkodilatasyon sağlamada rutin önerilir. Sinüs hastalığının tedavisi hava yolu hastalığını kontrol etmeye de yardım eder.

Bronş infeksiyonlarının erken dönemde tedavisi de önemlidir. Antibiyotik seçimi gram boyama ve kültür sonuçlarına göre yapılmalıdır. Hastalık sinsi ilerler, prognoz kötüdür, tekrarlayan solunum enfeksiyonları (özellikle Pseudomonas aeruginosa) solunum yetmezliği ile sonuçlanır (41,42).

## KAYNAKLAR

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1277- 92.
2. King TE Jr. Overview of bronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 607- 10.
3. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. Am J Clin Pathol 1998; 109: 101- 9.
4. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 240- 62.
5. Poletti V, Zompatori M, Cancellieri A. Clinical spectrum of adult chronic bronchiolitis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 183- 96.
6. Daniel W. Visscher and Jeffrey L. Myers. Bronchiolitis, The pathologist's perspective. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 41- 7.
7. Garg K, Lynch DA, Newell JD, King TE Jr. Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiologic features. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 803- 8.
8. Markopoulou KD, Cool CD, Elliot TL, Lync DA, Newell JD Jr, Hale VA, Brown KK, Schwarz MI, Tuder RM. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. Eur Respir J 2002; 19: 20- 30.

9. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611- 22.
10. Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, Newman L, Waldron JA Jr, King TE Jr. Cryptogenic constrictive bronchiolitis: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1093- 101.
11. Prowse K. Nitrous fume poisoning. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977; 13: 191- 202.
12. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, et al. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807- 11.
13. Friis B, Andersen P, Brene E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1038- 45.
14. American Academy of Pediatrics: Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997 Apr; 99(4): 645- 50.
15. Caramia G, Palazzini E. Efficacy of ribavirin aerosol treatment for respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Int Med Res* 1987; 15: 227- 33.
16. Hefelfinger DC. Bronchiolitis: a clearer picture is emerging. *J Respir Dis* 1986; 7: 17- 27.
17. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23: 7- 18.
18. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 85- 135.
19. Turton CW, Williams G, Green M. Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981; 36: 805- 10.
20. Alasaly K, Muller N, Ostrow D, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 1995; 74: 201- 11.
21. King TE Jr. Bronchiolitis obliterans. In: Schwarz MI, King TE, Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 2nd. Ed. Philadelphia: Mosby-YearBook, 1993: 463- 95.
22. Franquet T, Stern EJ. Bronchiolar inflammatory diseases: high-resolution CT findings with histologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9: 1290- 303.
23. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2513- 6.
24. Ellis EF. Therapy of acute bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977; 11: 263-4.
25. Lynch DA, Schwarz MI, Heinig MT, et al. Respiratory bronchiolitis: radiographic assessment. Paper presented at Society of Thoracic Radiology, January 7, 1990.
26. Wohl MEB, Chernick V. Bronchiolitis: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 759- 81.
27. Kanwar BA, Shehan CJ, Campbell JC, et al. A case of unilateral bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Nebr Med J* 1996; 81: 149- 151.
28. Myers J, Colby TV. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and constrictive bronchiolitis: Comparative analysis of two distinct entities. *Prog Surg Pathol* 1991; 12: 167- 79.
29. 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.
30. Aubert JD, Pare PD, Hogg JC, Hayashi S. Platelet-derived growth factor in bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 676- 81.
31. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 93: 460- 6.
32. Kindt GC, Weiland JE, Davis WB, Gadek JE, Dorinsky PM. Bronchiolitis in adults: a reversible cause of airway obstruction associated with airway neutrophils and neutrophil products. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 483- 92.
33. Mellins RB. Bronchiolitis-comments on pathogenesis and treatment. *Pediatr Res* 1977; 11: 268- 9.
34. Muller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196: 3- 12.
35. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology* 1997; 203: 721- 6.
36. Fitzgerald JE, King TE Jr, Lynch DA, Tuder RM, Schwarz MI. Diffuse panbronchiolitis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 497- 503.
37. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Todate A, Chida K, Suzuki K, Iwata M. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis-associated bronchiolar disease: similarities and differences. *Intern Med* 1998; 37: 504- 8.
38. Ichikawa Y, Koga H, Tanaka M, Nakamura M, Tokunaga N, Kaji M. Neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid of diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1990; 98: 917- 23.
39. Todate A, Chida K, Suda T, Imokawa S, Sato J, Ide K, Tsuchiya T, Inui N, Nakamura Y, Asada K, et al. Increased numbers of dendritic cells in the bronchiolar tissues of diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 148- 53.
40. Randhawa P, Hoagland MH, Yousem SA. Diffuse panbronchiolitis in North America: report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 43- 7.
41. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M. Improvement in survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829- 32.
42. Baz MA, Kussin PS, Van Trigt P, Davis RD, Roggli VL, Tapson VF. Recurrence of diffuse panbronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 895- 8.