

Küçük Hava Yolu Hastalıkları

Small Airway Diseases: Review

Doç.Dr. Neşe DURSUNOĞLU^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Doç.Dr. Neşe DURSUNOĞLU
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
ndursunoglu@yahoo.com

ÖZET “Küçük hava yolu hastalıkları (KHYH)”, iç çapı <2 mm olan küçük hava yolları (KHY)’ndeki inflamatuvar ve/veya obliteratif değişikliklerle birlikte olan pulmoner fonksiyon bozukluklarını tanımlamaktadır ve klinik pratikte genellikle “bronşiyolit” terimi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)’nin tıp alanına kazandırılması ile birçok solunumsal patolojide etkilenmelerinin yanı sıra, KHY’nin kendilerine özgü bazı patolojik tanımlamalarının da olduğu ve ayrıca, YRBT kesitlerinde KHYH’ye ait özel birtakım paternlerin gözlenebileceği açığa çıkmıştır. Bu derlemede, son yıllara dek, akciğerlerin “sessiz bölgesi” olarak adlandırılan solunumsal fizyoloji ve hastalıklardaki önemi pek bilinmeyen KHY’ye değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hava yolu tıkanıklığı; hava yolu direnci

ABSTRACT Small airways disease (SAD), describes pulmonary functional disorders together with inflammatory and obliterative changes in the small airways having internal diameter <2 mm and usually this term is used in the same meaning of bronchiolitis. At the present day, after high resolution computerised tomography (HRCT) has been brought in medicine, small airways were well understood in special diseases and in many respiratory pathologies and also some specific patterns were understood with HRCT in SAD. In the present review, small airways are evaluated whose importance were not well known in respiratory physiology and pathology which are named as “silent zone” of the lungs

Key Words: Airway obstruction; airway resistance

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(1):22-8

“Küçük hava yolu hastalıkları (KHYH)”, küçük hava yolları (KHY)’ndeki inflamatuvar ve/veya obliteratif değişikliklerle birlikte olan pulmoner fonksiyon bozukluklarını tanımlamaktadır ve klinik pratikte genellikle “bronşiyolit” terimi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Aslında son zamanlara dek, yazarlar tarafından “sessiz bölge” olarak isimlendirilen KHY fizyolojik önemi ve solunum patolojilerindeki katkısı pek bilinmemektedir.¹ Çünkü akciğerlerin bu bölgesi fizyolojik incelemeler ve radyolojik testler açısından kolay ulaşılabilir değildi. Ancak günümüzde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)’nin tıp alanına kazandırılması ile birçok solunumsal patolojide etkilenmelerinin yanı sıra, KHY’nin kendilerine özgü bazı patolojik tanımlamalarının da olduğu ve ayrıca, YRBT kesitlerinde KHYH’ye ait özel birtakım paternlerin gözlenebileceği açığa çıkmıştır.

Bu derlemede şu ana başlıklara değinilecektir:

- Trakeobronşiyal ağaç anatomisi.
- Primer lobül ve sekonder lobül kavramı.
- KHY neresidir?
- KHY'nin fizyolojik önemi.
- KHYH sınıflandırılması.
- KHYH'de tanısıl yöntemler, özel testler ve radyolojide özel paternler.

■ KÜÇÜK HAVA YOLLARI ANATOMİ-FİZYOLOJİ-HİSTOLOJİ

Weibel'in sınıflandırmasına göre, solunum sistemi trakeaden itibaren 23 dallanma yapar, terminal bronşiyole kadar olan ilk 16 dallanma gaz alışverişinin olmadığı "iletici hava yolları" adını alır iken (terminal bronşiyoller dâhil), 17-23. dallanmalar arası, gaz değişiminin yaşandığı "solunumsal birimler"i oluşturur ve sırasıyla; respiratuar bronşiyol (17-19. dallanmalar), alveol kanalları (20-22. dallanmalar) ve alveol keselerinden (23. dallanma) oluşur.²

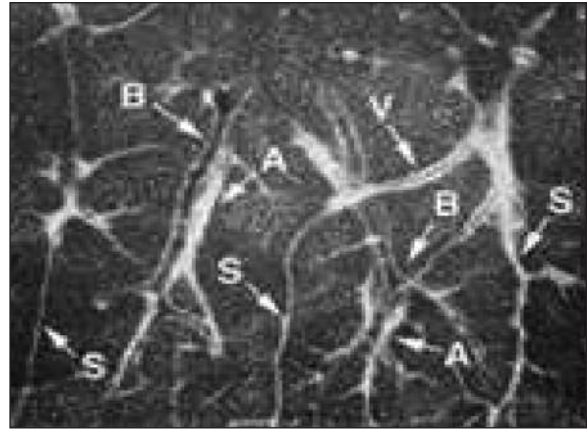
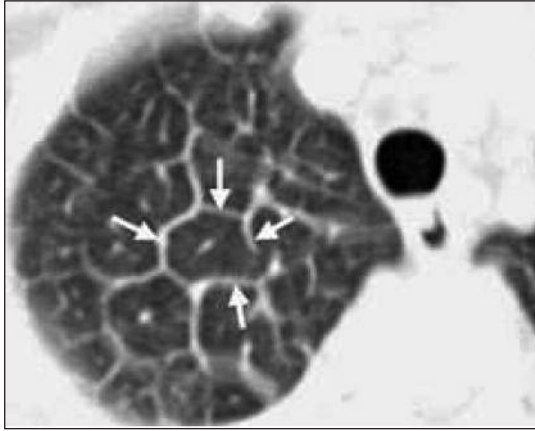
KHY, iletici hava yolları ile solunumsal akciğer birimleri arasındaki "sessiz bölge"dir ve terminal bronşiyoller ile respiratuar bronşiyollerden oluşur. KHY, iç çapı ≤ 2 mm'dir, büyük bronşlardan farklı olarak duvarlarında kıkırdak yoktur ancak düz kas yapısı çok gelişmiştir ve bu kas kitlesi yaşla beraber artış gösterir. Epitelyum hücreleri silialı silindirik epitelyum değil, gaz değişimine olanak sağlayacak olan siliasız küboidal epiteldir ve Goblet bezleri yerine, sekretuar karakterde Clara hücreleri bulunur.² Duvarlarında kıkırdak olmamasından dolayı ve akciğer bağ dokusu içine gömülü oldukları için, akciğer hacim değişikliklerinde çapları artar ya da azalır. Akciğerlerdeki hava akımı ve hava dağılımına olan önemli etkilerinden ve onları ekspiryum sonu kollapstan koruyan bronş duvarı sertliklerinin olmamasından dolayı akciğerlerin bu farklı bölgesi, bazı yazarlar tarafından "akciğerlerin aşil tendonu" olarak isimlendirilmiştir.³ Bu da solunum fizyolojisi üzerine ne kadar önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir. Solunum sisteminde hava yolu direncini oluşturan asıl bölge orta çaplı bronşlardır, sağlıklı erişkinde, KHY'nin top-

lam hava yolu direnci üzerine olan etkisi $<20\%$ 'dir, ancak toplam kesit alanı, büyük hava yollarının toplam alanından daha fazla olan bu bölgede bir patoloji meydana geldiği zaman, solunum fonksiyonları üzerine çok önemli etkileri ortaya çıkar. Örneğin; astım ataktaki bir hastada, tüm KHY'nin çevresindeki düz kaslarda kontraksiyon gerçekleştiğinde sadece hava yolu çapı daralmakla kalmaz, aynı zamanda hava yolunun boyu da kısalarak, hava yolu sertliğinde ciddi bir artış meydana gelir, bu da hastayı ataktan çıkarmamızı zorlaştırır.

Küçük hava yolu hastalıklarını daha iyi anlamak açısından "sekonder pulmoner lobül" anatomisini tanımak da önemlidir. Sekonder pulmoner lobül: Miller tarafından tarif edilen bağdokusu ile çevrili, polihedral şekilli, 1-2,5 cm çapında, en küçük akciğer birimidir ve radyolojik olarak görüntülenebilir. Kendine ait lobüller (preterminal) bronşiyolü ve pulmoner arteriyolü, tam merkezindeki "sentrilobüler kor" da yer alırken; yine kendine ait pulmoner venülü ve lenfatik kanalları ise çevresindeki "interlobüler septa"da bulunur (Resim 1). İnterstisyel akciğer hastalıkları interstisyel septa kalınlaşması ile YRBT'de "interstisyel patern" olarak tanınır. Primer pulmoner lobül ise asinus olarak da adlandırabileceğimiz her bir terminal bronşiyolün periferinde yer alan, 7 mm çapında bir ünitedir, patolojik durumlarda (ödem, pnömoni, hemoraji vb.) opak hale geldiğinde çilli bir görünüm oluşturarak, radyolojik olarak "asiner patern" şeklinde bulgu verir.

■ KÜÇÜK HAVA YOLU HASTALIKLARI PATOLOJİK SINIFLAMA

Küçük hava yollarında enflamasyon ve/veya fibrozis, tek bir hastalığa spesifik olmayıp, sigara tüketimi, kronik bronşit, astım, bronşektazi, pnömokonyozlar, kistik fibroz, romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi pek çok hastalıkta görülebileceği gibi, ayrıca KHYH bazı özel patolojilerde de gelişebilir (Tablo 1). Bronşiyal ve peribronşiyal inflamasyon, fokal veya diffüz olabilir ayrıca, skar dokusu veya bronşiyoler mukoza metaplazisi eşlik edebilir. Patolojik olarak KHYH'yi -bronşiyolitleri- kabaca hücrel (inflamatuvar) ve fibrotik (konstriktif, obliteratif, obstrüktif) olarak ikiye ayırabiliriz.⁴



RESİM 1: a) Sekonder pulmoner lobül YRBT görünümü. **b)** Sekonder pulmoner lobül. S: interlobüler septa, A: arteriole, B: bronşiyol.

TABLO 1: Bronşiyolitlerin gruplandırılması.

Bronşiyolit tipi	Etiyoloji	Histoloji	YRBT
İnflamatuvar			
İnfeksiyöz	Viral, mikoplazma, mikobakteri	Bronşiyol duvarlarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu	Sentrilobüler nodüller, tomurcuklanan ağaç görünümü, bronşiyol duvar kalınlaşması, buzlu cam görünümü
Hipersensitivite pnömonisi	Organik toz inhalasyonu	Bronşiyoller lenfoplazmositik infiltrasyon	Mozaik patern, buzlu cam, silik nodüller
Respiratuvar bronşiyolit	Sigara	Respiratuvar bronşiyollerde pigmentli makrofajlar	Üst zonlarda buzlu cam, sentrilobüler nodüller
Foliküler ve lenfositik	Romatoid artrit, Sjögren sendromu	Bronşiyoller çevresinde lenfosit infiltrasyonu	Tomurcuklanan ağaç görünümü, bronşektazi, bronşiyolektazi
Diffüz panbronşiyolit	İdiyopatik, Asyalılarda, HLA-Bw4 pozitifliği	Bronşiyol duvarlarının inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Alt zonlarda bronşektazi, bronşiyolektazi, tomurcuklanan ağaç görünümü
Bronşektazi	Kistik fibroz	İnflamatuvar ve fibrotik bronşiyolit	Hava hapsi, tomurcuklanan ağaç görünümü, bronşiyolektazi
Fibrotik	Etiyoloji	Histoloji	YRBT
Swyer James-MacLeod Sendromu	Enfeksiyon, adenovirüs tip 7	Fibroz ile bronşiyoller lumen daralması	Mozaik patern, hava hapsi, bronşektazi
Kronik GVHD	Transplantasyon, kemik iliği, akciğer-kalp transplantasyonu	T lenfosit infiltrasyonu.	Mozaik patern, hava hapsi
	Toksik gaz: N ₂ O, Klorin ilaç (penisilamin)		Buğday ambarı çalışanları Patlamış mısır fabrikası çalışanları

YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi.

1. Hücresel (inflamatuvar) bronşiyolitler: Peribronşiyel fibrozis ve metaplazi eşlik etsin veya etmesin, primer histopatoloji bronşiyollerin inflamatuvar infiltrasyonudur. Bu infiltrasyon akut veya kronik olabilir. Akut formda, bronşiyoller, pürülan eksüdatif materyal, dökülen bronşiyoller mukozal hücreleri, nekrotik debris ile doludur ve bronşiyol

duvarı nötrofiller tarafından istila edilmiştir. Farklı nedenleri olsa da daha çok kış aylarında bebek ve çocukların akut viral enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar.

Kronik formda ise; bronşiyol ve peribronşiyol dokuda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır, idiyopatik olabileceği gibi farklı etiyolojilerle

bağlı olarak da gelişebilir. Fibrozisin eşlik etmesi en sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA)'nda, hücresel merkezlerin eşlik etmesi de folliküler bronşiyolitte görülür.

2. Obliteratif (konstriktif) bronşiyolit, enfeksiyonlar, inhalasyon hasarları, kollajen doku hastalıkları, organ transplantasyonu komplikasyonları gibi çeşitli etiyojilere bağlı olarak gelişebilir

Obliteratif (konstriktif) bronşiyolit

1. Enfeksiyon sonrası: Adenovirüs, RSV, influenza, *Mycoplasma pneumoniae*

2. İnhalasyon hasarı: Nitrojen dioksit (silo dolurucuları hastalığı), Sülfür dioksit, amonyak, sıcak gazlar, fosgen

3. Kollajen doku hastalıkları: Romatoid artrit, Sjögren sendromu

4. Organ transplantasyonu sonrası: Kemik iliği, kalp-akciğer, akciğer transplantasyonları

5. İlaçlar: Penisilamin, lomustin

6. Diğer: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, bronşektazi, kistik fibroz, hipersensitivite pnömonisi, mikrokarsinoid tümörletler, paraneoplastik pemfigus.

KHYH'DE YRBT BULGULARI

Akciğer parankiminin incelenmesinde son dekadda YRBT'nin radyolojide kullanılmaya başlanması ile birçok KHYH tanınabilir hale gelmiştir. Bu radyolojik tetkikte KHYH direkt ve indirekt olmak üzere birtakım özel paternler ve işaretler sergileyebilir. Ayrıca özel bir çekim yöntemi olan ekspiryum YRBT, gizli hava hapsi alanlarını aydınlatarak KHYH'de tanıyı kolaylaştırabilir.

■ Direkt bulgular.

- V-Y şeklinde sentrilobüler nodüller.
- Tomurcuklanan ağaç görünümü (tree in bud).
- Sentrilobüler veya peribronşiyoler buzlu cam opasitesi (ground glass opacity).
- Bronşiyolektazi (kronik olgularda).

■ İndirekt bulgular.

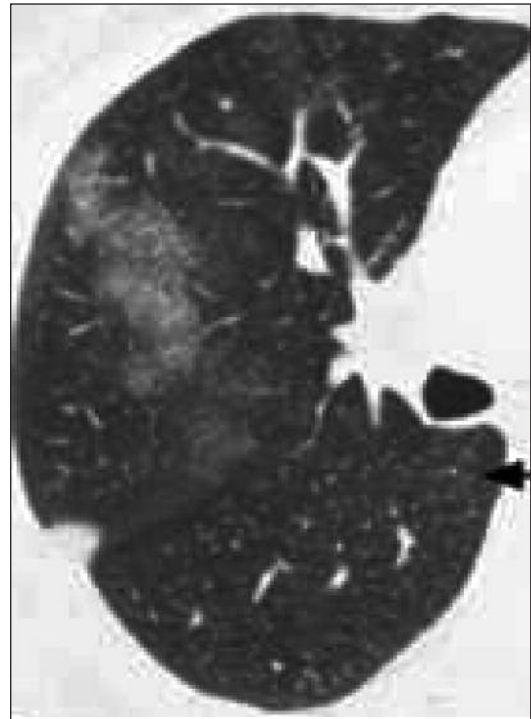
- Hava hapsi (air trapping).
- Mozaik patern (mosaic attenuation).

SİGARA İLE İLİŞKİLİ KHYH

Sigara ile ilişkili KHYH'yi respiratuvar bronşiyolit (RB), respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD) olarak isimlendirebiliriz. RB'de, KHY'de değişik derecelerde inflamatuvar ve fibrotik değişikliklere yol açabilir. Ayrıca tip 2 pnömositlerde hiperplazi ile bronşiyol epitelinde metaplazi (lambertozis) de izlenebilir. Respiratuvar bronşiyollerde ve çevresinde daha çok lenfosit ve histiositlerden zengin inflamatuvar hücre birikimi, bronşiyol duvarlarında ve alveoler boşluklarda hemosiderin benzeri kahverengi granüler pigment içeren alveoler makrofajlar görülür. YRBT'de daha çok üst zonlarda, buzlu cam opasitesi, sentrilobüler nodüller ve hava hapsi alanları gözlenir (Resim 2).

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KHYH

Akciğerin zararlı gaz ve partiküllere karşı anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkili tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize alevlenmelerle seyreden bazı önemli akciğer dışı etkileri de olan önlenebilir ve tedavi



RESİM 2: Respiratuvar bronşiyolit: Üst zonlarda sentrilobüler nodüller, hava hapsi, yamalı buzlu cam.

edilebilir bir hastalıktır. Patolojik incelemeler, KHY'de CD 8 T lenfosit, nötrofil, makrofaj, fibroblast infiltrasyonu ile KHYH'yi göstermektedir. KOAH'ta hem KHYH (inflamasyon ve remodeling) hem de parenkimal harabiyet (alveoler tutamaların kaybı ve elastik recoilde azalma) ile hava akım kısıtlılığı olur.

Çeşitli çalışmalarda, KOAH'ta hava akım kaybının artması ile KHY'de duvar kalınlığının da arttığı, KHY'de elastik yapıların kaybı ile hava akım kısıtlılığının arttığı⁶ gösterilmiştir.^{5,6}

ASTIM VE KHYH

Astım, ataklar halinde gelen hava yolu obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patolojik olarak bronş mukozasında T-lenfosit ve eozinofil ağırlıklı inflamasyon, bazal membranda kalınlaşma, peribronşiyal fibrozis, mukus tıkaçları ve düz kaslarda hipertrofi vardır. Önceleri bu değişikliklerin sadece büyük bronşlarda olduğu düşünülür iken artık son yıllarda esas inflamasyonun ve remodelingin KHY'de olduğu ve bunların da daha çok bronş hiperreaktivitesi, noktürnal astım, ciddi ve kontrolü zor astım, solunum fonksiyonlarında hızlı kayıplar ve sık astım atakları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{7,8}

KHY, normal sağlıklı hava yollarında hava yolu direncinin sadece %20'sinden sorumlu iken, astımda bu oran %50-90'lara çıkabilmektedir. Bu nedenle astımda ince partiküllü inhale steroidlerle KHYH tedavi edilmeye ve KHY'deki önlenmeye çalışılmalıdır.^{9,10}

YRBT'de lokal hava hapsi, mozaik patern, sentrilobüler nodüller ve bronşiyol duvarlarında kalınlaşma gözlenir.

FOLİKÜLER BRONŞİYOLİT

KHY çevresindeki lenfoid dokunun (BALT) hiperplazisi ile karakterize romatoid artrit ve Sjögren sendromu gibi kolajen doku hastalıklarında veya AIDS gibi immün yetmezlik durumlarında görülen bir KHYH'dir. BALT-ilişkili lenfoma ve lenfositik interstisyel pnömoniden ayırt edilmesi gerekmektedir. YRBT'de tomurcuklanan ağaç görünümü, sentrilobüler-peribronşiyal nodüller, in-

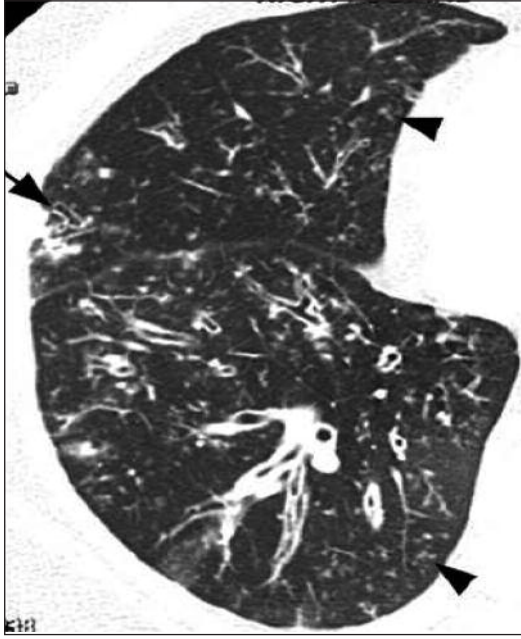


RESİM 3: Foliküler bronşiyolitte tomurcuklanan ağaç görünümü, sentrilobüler-peribronşiyal nodüller, interlobüler septa kalınlaşması, bronşiolektazi.

terlobüler septa kalınlaşması, bronşiolektazi izlenebilir (Resim 3).

DİFFÜZ PANBRONŞİYOLİT

Tüm akciğer alanlarını (diffüz) ile bronşiyolün tüm katlarını (pan) tutan idiyopatik, bilateral, progresif, obstrüktif, süpüratif bir KHYH 'dir. Asyalılarda özellikle Japonya ve Kore'de sık görülür. Genellikle orta yaşlı erkeklerde (erkek/kadın: 2/1) görülür.¹¹ Sigara kullanımı ve zararlı gazlarla ilişkisi bulunmamıştır ancak HLA-Bw54 (%60) ve HLA-11 pozitifliği saptanmıştır.¹² %30 olguda kronik pansinüzit vardır. YRBT'de daha çok alt zonlarda olmak üzere tomurcuklanan ağaç görünümüleri, sentrilobüler nodüller, bronşektazi ve bronşiolektazi görülür (Resim 4). Patolojik incelemede KHY'de sarı renkli nodüller, köpüksü makrofajlar, plazma hücreleri vardır. Tedavi edilmezse reversibl olmayan hava akımı obstrüksiyonu ile solunum yetmezliği ve ölüm gerçekleşebilir (10 yıllık sağkalım %25). iki-altı ay uzun süreli düşük doz makrolid tedavisi ile %85 iyileşme sağlanır.¹³



RESİM 4: Diffüz panbronşiyolit: sentrilobüler nodüller, tree-in-bud, bronşektazi, bronşiolektazi.

POSTTRANSPLANT BRONŞİYOLİT (TRANSPLANT İLİŞKİLİ BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS)

Akciğer nakli sonrası ilk bronşiyolitisi obliterans (BO) olgusu, 1984 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden tanımlanmıştır.¹⁴ BO transplant sonrası 5 yıl yaşayan hastalarda %50-60 oranında gözlenir.¹⁵ KHY'de eozinofilik fibröz skar ile lumende parsiyel veya tam tıkanmaya yol açar. Ekspiryum YRBT'de tipik olarak azalmış vaskülarite ve hava hapsi görünümü saptanır (Resim 5).

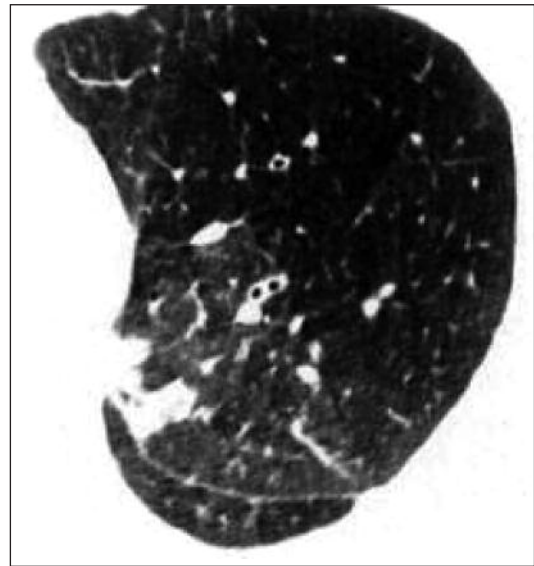
POSTENFEKSİYÖZ BRONŞİYOLİT

Özellikle çocukluk yaşlarında geçirilen adenovirüs tip 7 enfeksiyonu sonrası, daha nadir olarak da kızamık, boğmaca, tüberküloz ve mikoplazma enfeksiyonları sonrası gelişebilir.¹⁶ Enfeksiyon çocukta alveoler matürasyonun tamamlandığı 8 yaşından önce yaşanırsa, bu olay alveoler bölünmeyi etkiler ve alveol ve pulmoner damar kaybına yol açar. Swyer James ya da Macleod sendromu olarak isimlendirilen bu tabloda bronşiyol duvarlarda kalınlaşma, bronşektazi, pulmoner damarların sayı ve çaplarında azalma ve sınırları belli olan hiperlüsen akciğer alanları vardır.¹⁷

KHYH TANISINDA KULLANILABİLECEK FİZYOLOJİK TESTLER

Bu hava yolları total hava yolu direncinin %20'sinden azını oluşturduğu için periferik hava yolu direncindeki belirgin artışlar bile rutin testlerle saptanamamaktadır. Bunlar arasında sadece maksimum ekpirasyon ortası akım hızı (MMEF), FEF_{%25-75} vital kapasiteni ilk %25'inden sonraki bölümüne ait değerler verdiği için daha hassas bulunmaktadır.¹⁸ Ayrıca FEF_{%25-75} efordan bağımsızdır. FVC ve FEV₁ normal iken, FEF_{%25-75} değerinin normalden düşük olması genellikle KHYH'yi düşündürür.¹⁹ Ancak bu parametre, büyük bronş obstrüksiyonlarından da etkilenir ve ayrıca biyopsilerdeki inflamasyon parametreleri ile korele değildir.

Akciğerde ventilasyon dağılımını ölçen "tek soluk nitrojen arınma testi" de KHYH'yi test etmek açısından yararlı olabilir. Test manevrası şöyledir; hasta önce RV seviyesine dek ekspire eder ve ardından %100 O₂ solutulur, bu O₂ akciğerlerde bulunan N₂'yi dilüe eder, hasta nefesini tutmaksızın yavaşça ekshale eder ve bir N₂ analizatörü ile ekshale gazdaki N₂ ölçülerek ventilasyonun dağılımı değerlendirilir. KHY yaygın olarak etkilenmiş ise, zorlu bir ekspirasyon sonunda periferik hava yolları erken kapanacak ve bu testte, kapanma volümü ve kapanma kapasitesi artacaktır.



RESİM 5: Bronşiyolitisi obliterans: ciddi hava hapsi.

KAYNAKLAR

1. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28(5):596-608.
2. Akkaynak S. Solunum Hastalıkları, Temel Bilgiler ve Tanı İlkeleri. Ankara: Güneş Kitabevi; 1988. p.113-21.
3. Barbareschi M, Leslie K. Pathology of the large and small airways. In: Leslie KO, Wick MR, eds. *Practical Pulmonary Pathology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005. p.259-302.
4. King TE, Kinder BR. Bronchiolitis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. Pennsylvania: The Mc Graw-Hill; 2008. p.887-911.
5. Black PN, Ching PS, Beaumont B, Ranasinghe S, Taylor G, Merrilees MJ. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(5):998-1004.
6. Lapperre TS, Willems LN, Timens W, Rabe KF, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD. *Chest* 2007;131(1):53-9.
7. Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145 (6): 1251-8.
8. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(1):138-43.
9. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2 Suppl):S447-60.
10. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007;62(10):1182-8.
11. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(5):607-18.
12. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2006; 28(4):862-71.
13. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002;1(2):119-31.
14. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, Yousem SA, Blank N, Billingham ME, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984;86(6):824-9.
15. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):440-4.
16. Wohl MH, Chernick V. Stare of the art: bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118(3):759-81.
17. Sulaiman A, Cavaille A, Vaunois B, Tiffet O. Swyer-James-MacLeod syndrome; repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8(4):482-4.
18. Nunn JF. Applied respiratory physiology. *Applied Respiratory Physiology*. 2nd ed. London: Butter Worths; 1977. p.63-138.
19. Grippi MA, Tino G. Pulmonary function testing. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. Pennsylvania: The McGraw-Hill; 2008. p.567-609.