

İLAÇLARA BAĞLI DİFFÜZ PARENKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Dr.HaticeTürker

SB İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalıkları (İBİAH) sadece tanımlanmış ilaçlara karşı değil, herbal, alternatif tıp, iyonize radyasyon, diyet ve yasa dışı ilaçlara karşıda gelişebilir. İlk kez 1880 yılında Osler tarafından otopsi sırasında opiyatlara bağlı akciğer ödemi olgusundan sonra 1900'lü yıllarda ilaçlara bağlı akciğer hastalığı oluşabileceği dikkat çekmiş, ilk makale 1972 yılında yayınlanmıştır (1). Çünkü ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarında klinik, laboratuvar, radyolojik, histolojik bulgular nonspesifik olduğundan tanı zordur. Tedavide, sorumlu ilacın kesilmesi, destek tedavi ve bazı olgularda kortikosteroidler önerilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde akciğer toksitesine neden olan 380'den fazla ilaç vardır (2). Akciğer toksitesine neden olan ilaçların listesi geniş olarak www.pneumotox.com web sayfasında bulunmaktadır (3). En sık akciğer hastalığından sorumlu olan ilaçlar metotreksat, amiodaron, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), nitrofurantoin ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleridir (ACE). Tüm interstisyel akciğer hastalıklarının %2.5-3'ünün ilaçlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Yaklaşık olguların %0.5-1.2'de ilaç reaksiyonlarına bağlı solunumsal semptomlar ortaya çıkar (4,5). Kemoterapi tedavisinde veya romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalığı olanlarda birden fazla toksik ajanların kullanılmasına bağlı olarak yan etkiler daha sık görülür. Romatoid artritli olgularda metotreksat pnömonisinin görülme sıklığının %0.3 ile %11.6 arasında olduğu bildirilmektedir (6). Yan etkiler ilacın oral ve parenteral yolla uygulama sırasında daha sık ortaya çıkmaktadır. Toksiteye neden olan ilaçlar özet halinde tablo 1'de gösterilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğerler kan yolu ile gelebilecek ilaçların etkilerini gösterebileceği geniş bir yüzeye sahiptirler. Buna rağmen ilaca maruz kalan kişilerin az bir kısmında akciğer toksitesi gelişir. İleri yaş, oksijen tedavisi, kümülatif ilaç dozu, radyasyon, çevresel faktörler, altta yatan hastalığın varlığı bilinen bazı risk faktörleridir.

FİZYOPATOLOJİ

Terapötik ve diagnostik ajanların akciğere ilişkin yan etkileri sadece akciğer parenkiminde değil plevrada, havayollarında, pulmoner damar yatağında, mediastende ve/veya solunum kaslarında da görülebilir. Bu reaksiyonlar akut, subakut veya kroniktir (Tablo 2).

İBİAH'nın oluşum mekanizmaları ile ilgili net bir görüş olmamakla birlikte, teorik olarak bazı mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (7).

1-Oksidan hasar: Hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi ilaçlar oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olurlar. Antioksidan ve oksidan dengesinin bozulmasına bağlı inflamatuvar ve fibrotik reaksiyon meydana gelir (ör:Nitrofurantoin).

2-Pulmoner vasküler hasar: İlaçlara bağlı pulmoner vasküler hastalıklar akut akciğer ödemi, diffüz interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner vasküler oklüzyon, pulmoner hipertansiyon veya hemorajidir. Bu damarsal hastalıkların olası mekanizmaları,

- Mikrovasküler hidrostatik basıncın artması,
- Damar endotelinin geçirgenliğinin artması,
- İnflamatuvar ve immün mekanizmaların direkt aktivasyonuna veya indirekt olarak intravasküler koagülasyonun stimülasyonu ile damarsal oklüzyon,
- Hemostazın bozulması.

3-Fosfolipid birikimine bağlı hasar: Bazı ilaçlar tip II alveoler hücreler ve makrofajlarda fosfolipidozise neden olarak interstisyel pnömoniye yol açarlar (ör:Amiodaron).

4-İmmün sistem aracılıklı hasar: Bazı ilaçlar histonlara karşı antikor oluşumuna neden olurlar. İlaça bağlı SLE veya hipersensitivite reaksiyonları bu şekilde gelişir.

5-Santral sinir sistemi depresyonu: Bazı ilaçlara bağlı olarak otonomik sinir sisteminin sempatik komponentlerinin aktivasyonu sonrası, intrakranyal basınç artar. Medulladaki vazomotor merkezlerin ve hipotalamusun stimülasyonu nörojenik pulmoner ödeme yol açar (ör:naloksan,interlökin 2).

6-Direkt toksik etki: İlaçları inaktive edici enzimlerin yetersizliği nedeniyle ilacın hücre içinde birikerek, hücrenin DNA'sını fragmente etmesine dayanır (ör:Bleomisin).

AKCİĞER HASARINA BAĞLI KLİNİK SENDROMLAR

İlaçlar, solunum sisteminin tüm komponentlerinde, yan etkileri gösterebilirler, akciğerde meydana getirdiği reaksiyonlar tablo 2’de gösterilmiştir (2,8,9).

Öksürük ve bronkospazm

Birçok ilaca bağlı olarak en sık görülen semptom öksürüktür. ACE inhibitörleri ile bronkospazm olmadan öksürük görülme sıklığı %5-35 olarak bildirilmektedir (10). Öksürük, muhtemelen ilacın, bradikinin metabolizmasını inhibisyonuna bağlı olarak havayollarında bradikinin birikimi ile ilişkilidir. İlacın kullanılması sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve doz ile bağlantılı değildir. Kadınlarda daha sıktır, sigara ve yaşla ilgisi yoktur. İlacın kesilmesinden 1-4 hafta sonra geriler ancak tam düzelme 3 ay sonra olur (11,12).

İlaç toksitesiden hem küçük hem büyük havayolları etkilenir. Bronkospazm, birçok ilaca bağlı olarak gelişir ve reversibldir (Tablo 3). Yapılan bir çalışmada aspirin ve NSAİİ’nin %24 oranında bronkospazma neden olduğu saptanmıştır (13). İlacın kullanımı sonrası öksürük, wheezing ve dispne oluşur. Bronkodilatör ilaçlarla semptomlar geriler.

Penisilamin ve altın tuzlarının neden olduğu bronşiolit obliteransa bağlı progressif küçük havayolu obstrüksiyonu irreversibldir.

Diffüz akciğer hastalıkları

İlaçlara bağlı parenkimal akciğer hastalıkları, kronik interstisyel akciğer hastalığı, hipersensitivite pnömonisi, bronşiolit obliterans organize pnömoni ve difüz alveoler hemoraji gibi değişik paternlerde karşımıza çıkabilir. En sık görülen kronik interstisyel akciğer hastalığına bağlı akciğer fibrozisi olup, buna neden olan ilaçlar tablo 4’te görülmektedir.

Klinik olarak öksürük ve dispne vardır. Solunum sistemi muayenesinde raller duyulur ve clubbing vardır. HRCT’de bazallerde subplevral retiküler infiltrasyonlar, traksiyon bronşektazileri, bal peteği görünümü olabilir. Akciğer fonksiyon testlerinde restriksiyon ve Dlco’da azalma mevcuttur. Progressif bir durum olup tedaviye yanıt azdır.

Hipersensitivite pnömonisinde, öksürük, dispne, ateş, ve döküntü en belirgin semptomlardır. İlacın kullanılmasından günler ya da yıllar sonra ilk semptom görülebilir. Akciğer grafisinde bilateral opasiteler, HRCT’de yamalı tarzda veya diffüz buzlu cam görünümü, üst alanlarda

sentrilobüler sınırları düzensiz nodüller vardır. Akciğer fonksiyon testlerinde restriksiyon ve Dlco'da azalma mevcuttur.

Eozinofilik pnömoniye en sık antibiyotikler sebep olur. Ateş, kilo kaybı, nonproduktif öksürük vardır. Klasik olarak her iki apikal bölgede ve subplevral alanda buzlu cam görünümü, akciğer ödemi görünümünün negatifi şeklindedir. Periferik kan ve BAL'da %25'den fazla eozinofili saptanır. İlacın kesilmesi ile düzelir, prognoz iyidir. Bazı olgularda steroid gerekebilir.

BOOP, klinik olarak öksürük, dispne ve plöretik göğüs ağrısı radyolojik olarak akciğer grafisinde yamalı tarzda infiltrasyonlar, obstrüktif ve restriktif patern ile karakterizedir. Tedavide sebep olan ilacın kesilmesi ve kortikosteroidler önerilmektedir. BAL da spesifik bulgular yoktur. Akciğer biyopsisinde KOP ile uyumlu patern görülebilir. BOOP birçok ilaca bağlı gelişebilir (Tablo 5).

Diffüz alveoler hemorajide, akut dispne, hipoksi, diffüz bilateral alveoler infiltrasyonlar belirgindir. Tanı bronkoskopi ve BAL sıvısının kanlı olması ile konulur. Seyrek olmakla beraber penisilamin ve azatiopirine bağlı gelişebilir.

Akciğer ödemi

Sol kalp yetmezliği olmadan akut dispne, alveoler opasiteler ve hipoksi ile karakterizedir. İlaçlara bağlı akciğer ödemi iki mekanizma ile meydana gelir. Birincisi, bazı ilaçların kapiller endotelini hasara uğratarak sıvı ve proteinlerin akciğer interstisyumuna geçmesine neden olması, ikinci mekanizma ise bazı ilaçların santral sinir sistemini baskılayarak nörojenik pulmoner ödeme sebep olmasıdır. Nonkemoterapötik ve kemoterapötik ilaçlar akciğer ödemeine sebep olabilir (Tablo 6).

Plevra hastalıkları

Hidralizin, prokainamid gibi ilaçlara bağlı round atelektazi, plevral kalınlaşma, nadiren plevral fibrozis görülebilir.

Pulmoner vasküler hastalık

İlaçlar, venöz tromboemboli, pulmoner hipertansiyon, vaskülit veya veno-oklüsif hastalığa neden olarak pulmoner damar yatağını etkilerler. İştah azaltıcı ilaçlar pulmoner arteriyel

hipertansiyon, oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri tromboembolik akciğer hastalığı riskini artırır. Klinik olarak hemoptizi, dispne ve hipoksi vardır.

Mediasten hastalıkları

Fenitoin, bleomisin, karbamazepin gibi ilaçlar hiler ve mediastinal lenf nodu büyümesine neden olabilirler.

TANI

Tanıda ilk hedef, klinik olarak şüphelenmek ve iyi bir anamnez almaktır. Mutlaka, iştah kesici ilaçlar, yasadışı ilaçlar ve radyasyon tedavisi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bazı ilaçlara bağlı bronkospazm gibi yan etkiler hızla gelişirken, siklofosfamid gibi akciğer fibrozisine neden olan ilaçların yan etkileri yıllar içinde başlayabilir. Semptomlar öksürük şeklinde başlayıp akut hipoksik solunum yetmezliğine kadar değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Ekstrapulmoner olarak ilaçlara bağlı lupus gelişmesi veya vaskülitler görülebilir. Akciğer infeksiyonları, kardiyojenik pulmoner ödem, skleroderma gibi sistemik hastalıklara bağlı akciğer tutulumu ve maligniteler gibi olası diğer tanılar dışlanmalıdır. Akciğer grafisi, akciğer fonksiyon testleri, HRCT bulguları tanıya yardımcıdır.

Fonksiyonel olarak birçok ilaca bağlı TLC'de, RV'de, FVC ve DLco'da düşme ile restriktif patern görülür. FEV₁, FEV₁/FVC normal veya artmıştır. Bronşiolit obliteransa neden olan ilaçlar ise FEV₁/FVC ve FEV₁'de azalma, RV ve RV/TLC oranında artma ile obstrüktif ventilasyon kusuruna neden olurlar. Kan gazları tetkikinde istirahat halinde hipoksemi gözlenir. Kanser hastalarında tedavi öncesi akciğer fonksiyon testlerinin, özellikle DLco'nun ölçülmesi ilaç toksitesi tanısında yararlıdır. En duyarlı test DLco ölçümüdür. Bazı araştırmacılar kemoterapi sırasında DLco'nun %50 veya daha fazla azaldığı durumlarda kemoterapinin kesilmesini önermektedirler (14).

Radyolojik incelemede, diffüz alveoler hasarda buzlu cam görünümü, ağır olgularda bilateral simetrik konsolidasyonlar, irregüler lineer opasiteler, kötü sınırlı nodüler opasiteler şeklinde lezyonlar görülebilir.

Bronkoskopik inceleme, infeksiyon ve malign hastalıkların, ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarından ayırıcı tanısı amacıyla seçilmiş olgularda yapılır.

BAL bulguları ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları için spesifik olmadığından tek başına kesin tanı için yeterli değildir. Ancak ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarının patolojik paterninin

tanısında yardımcıdır. BAL'da akciğer infeksiyonlarında tanı %70-90, akciğer kanseri ve lenfomalarda %35-70'dir (15). Bu nedenle BAL alternatif hastalıkların ayırıcı tanısı açısından yararlıdır. CD4/CD8 lenfosit oranının düşük bulunması spesifik olmamakla birlikte ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarını düşündürür (16). BAL örneklerinin kanlı olması alveoler hemoraji açısından tanıya yardımcıdır. Tablo 7'de ilaçlara bağlı oluşan akciğer hastalıklarının tipik BAL bulguları görülmektedir..

Eozinofilik pnömonide BAL'da eozinofi sayısı % 25 üzerindedir. Transbronşiyal biyopsi bulguları nonspesifiktir. Tablo 8'da bazı spesifik ilaçların BAL bulguları gösterilmiştir.

Cerrahi biyopsi ile tanı koyma olasılığı yüksektir. Yapılan bir çalışmada diffüz infiltrasyon bulgusu olan hastaların %20'inde cerrahi biyopsi sonrası patolojik bulgular ilaç reaksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (17).

Tedavide sebep olan ilacın kesilmesi ve destek tedavi önerilir. BOOP, eozinofilik pnömoni ve hipersensitivite pnömonisinde semptomların gerilemesinde kortikosteroidlerin yararı vardır, ancak akciğer fibrozisi ve pulmoner vasküler hastalıklarda yararlı değildir.

NONKEMOTERAPİK İLAÇLARA BAĞLI AKCİĞER TOKSİTELERİ

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR

AMİODARON

Pulmoner toksiteye neden olan kardiyovasküler ilaçlardan en iyi bilinenidir. İodin, benzofuran-türevi olup ventriküler ve supraventriküler taşiaritmi tedavisinde kullanılmaktadır. Akciğer dokusundaki konsantrasyonu, diğer organlarınkinden 4-7 kat daha yüksektir, tedavi kesildikten sonra akciğer dokusunda bir yıl kalır, en ciddi yan etkisi akciğer toksitesidir, yaklaşık % 5-15 oranındadır. Kronik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, ARDS, soliter pulmoner nodül paternleri gelişebilir (18). Kronik interstisyel pnömoni en sık görülen yan etkidir. Non-produktif öksürük, dispne, kilo kaybı ile karakterizedir. Amiodaronun günlük dozu arttıkça toksisite riski artmaktadır. Akciğer grafisinde fokal ve difüz interstisyel opasiteler görülür. Tedaviden 2 ay sonra, özellikle 400 mg/gün doz kullananlarda ortaya çıkar. Patolojik olarak mononükleer hücreler, köpüksü makrofajlar, tip II hücrelerde hiperplazi ve fibrozis görülür.

Organize pnömoni (bronşiolitis obliterans ile birlikte veya değil), amiodaron kullanan olguların % 25'inde ortaya çıkar. Nonproduktif öksürük, plöretik göğüs ağrısı, dispne, akciğer grafisinde yamalı alveoler opasiteler vardır. Oskültasyonla raller ve plevral frotman duyulur.

ARDS, seyrek görülür fakat fatal seyreder. Cerrahi uygulanacak hastalarda perioperatif amiodaron tedavisinde veya pulmoner anjiyografi sonrası iyotlu kontrast madde kullanımına bağlı ARDS görülmüştür (18).

Patogenez, kesin olarak bilinmemekle birlikte, direkt toksik hasar ve indirekt immunolojik reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Hedef hücrelerin lizozomları içinde fosfolipid yıkımını inhibe edip fosfolipid içeriklerini artırarak, patolojik olarak köpüksü makrofajların görülmesi karakteristiktir. Hastaların BAL sıvısında nötrofil ve lenfosit sayıları artmıştır. Özellikle CD8 lenfositlerde artış vardır.

Günlük dozun 400 mg/gün üzerinde olması ve tedavinin 2 aydan uzun süredir devam etmesi, ileri yaş, altta yatan hastalık, toraks veya toraks dışı ameliyat, pulmoner anjiyografi toksitenin ortaya çıkmasındaki risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada 60 yaş üzeri ve 6-12 aydan beri amiodaron tedavisi görenlerin yüksek risk grubunda olduğu belirtilmektedir (20).

Tanı için kesin bir laboratuvar yöntemi yoktur. DLco'nun düşük bulunması akciğer toksitesi tanısında duyarlıdır, ancak ilacın kesilmesini gerektirmez. Amiodaron toksitesinin özellikle kalp yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli ve malignitelerden ayırd edilmesi gerekir. Tablo 9'da gösterilen bulgulardan 3 ya da daha fazlasının bulunması amiodaron toksitesini düşündürür.

Klinik olarak, nonproduktif öksürük, dispne olguların %50-75'inde görülür. Plöretik ağrı, kilo kaybı, ateş, halsizlik görülen diğer semptomlardır.

Laboratuvar incelemelerinde, lökositlerde, LDH seviyelerinde ve sedimentasyonda artış vardır. Prolifere tip II pnömositlerden salınan, bir musin benzeri glikoprotein olan, serum KL-6 düzeyinde artış olması amiodaron toksitesinin önemli bir göstergesidir.

Akciğer grafisinde, diffüz veya lokalize interstisyel, alveoler veya miks opasiteler görülür. Plevra sıvısı seyrekdir. BT'de, amiodaron %37 iyot içerdiğinden yüksek yoğunluk saptanır. Bu durum ilacın akciğerde birikiminin göstergesidir. Plevra tabanlı, kama şeklinde bilateral konsolidasyon alanları, retiküler patern, lineer atelektazi, soliter kitle görünümü diğer radyolojik bulgulardır (Resim 1,2,3).

Galyum sintigrafisinde, galyum tutulumundaki artış amiodaron pnömonisinde duyarlı bir laboratuvar incelemesidir. Ancak pahalı olması, yüksek radyasyon alınması nedeniyle seyrek kullanılmaktadır.

BAL bulguları değişiklikler gösterebilir. Köpüksü hücrelerin görülmesi, CD8 lenfositlerin artması, nötrofilik alveolit ve hücrelerin fosfolipid içeriğinin artması amiodaron toksisitesini düşündürür.

Tedavide öncelikle amiodaron tedavisi kesilerek yerine alternatif ilaçlar kullanılır. İlacın yarı ömrü uzun olduğundan (yaklaşık 45 gün), etkileri ilaç kesildikten sonra da devam eder. Olguların büyük bir kısmında 40-60 mg/gün glukokortikoid tedavi başlanır. Doz azaltılması yavaş yapılır, semptom ve bulguların gerilediği dozda yaklaşık 1 yıl tedaviye devam edilir.

Prognoz, genellikle iyidir. Yapılan bir çalışmada sadece ilacın kesilmesiyle olguların dörtte üçünde semptomların gerilediği saptanmıştır. ARDS gelişen olgularda mortalite oranı yüksektir (20-22).

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ACE inhibitörü kullanan hastaların %20'den fazlasında kuru öksürük meydana gelir. Kadınlarda daha sıktır (23). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte ilacın etkisiyle havayollarında bradikinin veya taşikinin birikimi ve öksürük refleksinin vagal afferent liflerinin uyarılması sonucu geliştiği düşünülmektedir. İlacın kesilmesiyle, öksürük 1-4 günde düzelmekle birlikte haftalar aylar boyunca sürebilir. ACE inhibitörlerinin yerine anjiotensin II reseptör antagonistleri verilebilir(24).

Diğer bir yan etki angionörotik ödemdir. Dil, dudak ve mukozal membranlarda ilaç başladıktan saatler veya haftalar içinde şişme olur. Bu durumda subkutan epinefrin 15-20 dakikada bir tekrarlanır. Steroid tedavisi başlanır.

BETA-BLOKERLER

Bronkospazmı presipite etmelerinden dolayı astım ve KOAH'lı hastalarda düşük dozlarda başlanmalıdır. Bu ilaçların kullanımına bağlı pulmoner parenkimal hasar seyrekdir. Portopulmoner hipertansiyon, ilaca bağlı lupus, organize pnömoni ve eozinofilik pnömoni gelişebilir.

PROKAINAMİD

Prokainamid kullanımı nonspesifik sistemik semptomlar, kan bulgularında değişiklikler ve kardiyak toksiteye neden olur. Ayrıca ateş, artralji, döküntü, miyozit, vaskülit, serozit ve raynaud fenomenini içeren ilaca bağlı lupus sendromu gelişebilir. İlaça bağlı lupusta plörezi ile birlikte plörit ve diffüz parenkimal akciğer hastalığı bulguları görülür. Plevra sıvısında LE hücresi görülmesi, plevra sıvısında ANA titrasyonu > 1:160, plevra sıvı ANA/serum ANA >1.0 olması lupusa bağlı plörit tanısını destekler. Ancak bu bulgular lupusun ilaçlara bağlı olup olmadığını açıklamaz. İlaça bağlı SLE de, kortikosteroidler ve immunsupresanlar kullanılmaksızın ilacın bırakılması ile semptomlar düzelir. Kardiyovasküler ilaçların akciğer komplikasyonları tablo 10'de görölmektedir.

ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

ASPIRİN

NSAİİ ve aspirin sıklıkla diffüz interstisyel akciğer hastalığına neden olur. Aspirin, sağlıklı kişilerin %1'den azında, astımlıların ise %20'den çoğunda astımın ortaya çıkmasına yol açar. Samter ve Beers astım, aspirin duyarlılığı, nasal polip bulunmasını ilk defa Samter triadı olarak tanımlamışlardır. Semptomlar dakikalar ve saatler içinde gelişir. Anjioödem, yüzde kızarıklık ve konjuktivit bulguları oluşur (25). Daha seyrek olarak diffüz alveoler hemoraji, vaskülit, ARDS görülebilir.

Antiinflamatuvar ilaçlara bağlı bronkospazm, araşidonik metabolizmasının, siklooksijenaz yolundan, lipooksijenaz yoluna kayması ve buna bağlı olarak LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ gibi mediatörlerde artış olmasına bağlı olarak gelişir (26). Lipooksijenaz inhibitörü zileuton ve lökotrien reseptör antagonisti zafirlukast veya montelukast tedavide önerilir.

Klinikte wheezing duyulması yanı sıra konjestiyon, rinit, gözlerde yaşarma gibi nazal ve oküler semptomlar görülür. Antiinflamatuvar ilaçların kesilmesi ve steroid tedavi başlanması önerilir.

ALTIN TUZLARI

Olguların %1'inde toksite görülür. Altın tedavisinde 2-6 ay sonra nonspesifik interstisyel pnömöni en sık görülen yan etkidir. Akciğer dışında deri (dermatit), sinir (periferik nöropati), böbrek (proteinüri) tutulumu görülebilir. Altın tedavisinin kesilmesi ile hastalar düzelir. Prognoz iyidir.

PENİSİLLAMİN

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Akciğer toksitesi % 50 gibi yüksektir (27) Bronşiolit obliterans, sistemik lupus eritamatosis, pulmoner-renal sendrom, pnömonite neden olur. Pulmoner renal sendrom goodpasture sendromuna benzer. Hemoptizi, hematüri, dispne, öksürük görülür. Akciğer grafisinde bilateral alveolar infiltrasyonlar vardır. Tanıda ANA titresi yüksek bulunur. Seyrek olarak anti-glomerül bazal membran antikorları pozitifdir. BAL'da diffüz alveolar hemoraji bulguları vardır.

METOTREKSAT

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşmesini bloke eden bir ilaçtır. Bunun sonucunda hücre içi karbon gruplarının dolaşımını bozarak, timidin, DNA, RNA sentezini etkileyerek hücre proliferasyonunu azaltır. Antiinflamatuar özelliklerinin yanı sıra halen kemoterapötik ajan olarak da kullanılmaktadır.

Hayatı tehdit edici yan etkileri pulmoner toksite, hepatotoksite ve hematolojik etkilerdir. Ayrıca deri, sindirim sistemi, santral sinir sistemi yan etkileri de vardır ancak şiddetli değildir (Tablo 11). Akciğer toksitesi tedavinin ilk 2 yılı içinde meydana gelir, ancak 1. ay gibi erken dönemde de görülebilir.

Akciğer komplikasyonları inflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik olabilir. İnflamatuvar akciğer hastalıklarından en sık görüleni hipersensitivite pnömonisidir. Akciğer hasarı mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Fakat çoğu araştırmacılar metotreksat pnömonisinin tipik ateş, eosinofili, BAL'da CD4 T lenfositlerin artması, mononükleer hücre infiltrasyonu varlığı nedeniyle hipersensitif akciğer hastalığının bir formu olduğunu düşünmektedirler. İkinci mekanizma olarak metotreksatın direkt toksik etkileri, üçüncü teori olarak kazanılmış veya latent enfeksiyonlar nedeniyle kişinin direncinin bozulmasına bağlı olarak metotreksat toksisitesi ortaya çıkar.

Metotreksat immun cevabı bozarak pnömositis carini (pnömositis jiroveci), citomegalovirus, varisella zoster virusü, nokardia, mikobakteri ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar. Bazı serilerde %40 pnömositis komplikasyonu görüldüğü bildirilmektedir (28-30).

Metotreksata bağlı bulgular akut, subakut, kronik olabilir. Ateş, döküntü, yorgunluk, öksürük, dispne, göğüs ağrısı gibi akut hipersensitivite pnömonisi veya haftalar içinde gelişen dispne, nonproduktif öksürük, ateş, ral ve siyanoz ile subakut hipersensitivite şeklindedir. Olguların % 10'unda pulmoner fibrozis gelişebilir.

Metotreksat toksitesinde bulgular nonspesifiktir, çünkü benzer klinik tablo romatoid artritte de görülebilir. BAL'da lenfositözün varlığı metotreksata bağlı akciğer hastalığını, nötrofil artışının olması romatoid artritte bağlı akciğer infiltrasyonunu düşündürür. Metotreksata bağlı akciğer toksitesinde BAL'da CD8 hakimiyeti vardır, CD4/CD8 oranı düşüktür.

Radyolojik olarak yamalı tarzda asiner konsolidasyon yanı sıra nodüler opasiteler görülür. Hiler lenfadenopati, atelektazi, plevral effüzyon atipik akciğer bulgularıdır. HRCT'de konsolidasyonla birlikte bazı alanlarda buzlu cam görünümü, diffüz buzlu cam görünümü, sınırları düzensiz sentrilobuler nodüller, bilateral, simetrik, alt zonlarda irreguler, retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazileri saptanır (Resim 4,5).

Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif patern ve DLco'da azalma, hipoksemi, arteriyol alveoler gradyanda artma vardır.

Searles ve McKendry'nin oluşturduğu, metotreksat toksitesi tanısında kullanılan bir skorlama sistemi mevcuttur (31). Major ve minor kriterlere göre tanı konulabilmektedir.

Major kriterler

- 1-Histopatolojik olarak hipersensitivite pnömonisinin varlığı
- 2-Radyolojik olarak interstisyel veya alveolar infiltrasyonlar
- 3-Patolojik organizmalar için negatif kan ve balgam kültürleri

Minör kriterler

- 1-Nefes darlığı (8 haftadan az)
- 2-Nonproduktif öksürük
- 3-Oda havasında oksijen saturasyonunun <90 olması
- 4-DLco < %70
- 5-Lökosit <15000 mm³

1 veya 2 majör kriter ile 3 minör kriterin varlığı kesin pnömonit tanısını koydurur.

Tedavide ilacın kesilmesi ile semptomlar geriler. Ağır durumlarda kortikosteroidler kullanılır.

BİYOLOJİK AJANLAR

Bugün tedavide kullanılan 250'den fazla biyolojik ajan vardır. Akciğer toksitesine yol açan biyolojik ajanlar tümör nekroz faktör (TNF) -alfa blokerleri (etanersept, infliksimab), anti-TNF monoklonal antikor (adalimumab), IL-1 blokerleri (anakinra), anti-B-cell monoklonal antikor (rituksimab), rekombinant interferon alfa'dır.

TNF-alfa otoimmün hastalıkların ve tüberkülozun da dahil olduğu enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde rol oynayan bir sitokindir. En sık kullanılan anti-TNF ajanlar infliksimab, etanersept, ve adalimumab'tır. Tüm bu ilaçlar fırsatçı enfeksiyon, pnömoni, tüberküloz gibi enfeksiyon riskini artırır. Diğer yan etkileri malignensi ve diffüz interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Bu ilaçlar en sık romatoid artritte metotreksatla birlikte kullanılır (Tablo 12).

Anti-TNF'lere bağlı en sık görülen akciğer toksitesi diffüz interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozistir. Riskli olguların %0.5 ile 0.6 'da görülür. Radyolojik olarak mediastinal ve hiler adenopatiler, bilateral pulmoner infiltrasyonlar şeklinde görülür. Deri biyopsisi, mediastinal lenf bezi aspirasyonu, transbronşiyal biyopsilerde nonkazeöz granülomlar saptanır. Kortikosteroidsiz veya kortikosteroid tedavisi altında ilacın kesilmesiyle düzelme görülür.

ANTİMİKROBİK İLAÇLAR

NİTROFURANTOİN

Üriner enfeksiyonların tedavi ve önlenmesinde kullanılan nitrofurantoinine bağlı akciğer toksitesi seyrek olmakla birlikte son derece ciddi ve fetal seyirlidir. İlk kez akciğer toksitesi 1962 yılında tanımlanmıştır. Akciğerde 3 tip akut, subakut ve kronik reaksiyonlara neden olur. Akut reaksiyon ilk dozdan sonra 3-8 günde gelişir, fakat saatler içinde de gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Subakut formu tedavinin 1'ci ayında kronik formu ise 6 ay veya daha uzun süre kullanımı ile gelişir. Nitrofurantoinin akciğer toksitesi tablo 13'da görülmektedir. Nitrofurantoinine bağlı akut hipersensitivite reaksiyonu ve kronik pnömonit olmak üzere iki ayrı sendrom oluşur. Akut etki ilacın direkt toksik etkisine bağlı olarak hipersensitivite reaksiyonu gelişmesine bağlıdır. Kronik etki ise oksidanlar yoluyla dokuda meydana getirdiği hasar sonucu gelişir.

Akut akciğer toksitesinde dispne, plörezi, öksürük, ateş, bazen makülo papüler döküntü bulguları ortaya çıkar. Sedimentasyon hızında yükselme ve periferik kanda eozinofili sıklıkla eşlik eder. Akciğer grafisinde alveoler ve interstisyel patern birliktedir. Olguların üçte birinde plevral sıvı gelişebilir. Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif patern ve DLco'da azalma vardır. Tedavide sadece ilacın kesilmesi ile hastalar düzelir, ancak yavaş düzelenlerde kortikosteroidler tedavide yararlıdır.

Nitrofurantoinin kronik akciğer toksitesi, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında profilaktik olarak uzun süre ilacın kullanıldığı hastalarda görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Bu kronik toksite seyrekdir. Klinik olarak dispne, yorgunluk ve kilo kaybı yakınmaları olur. Kanda ANA ve RF pozitif bulunabilir. Akciğer grafisinde görülen bilateral interstisyel infiltrasyonlar, ileri dönemde akciğer fibrozisi gelişir. Yapılan bir çalışmada BT bulgularında tüm hastalarda bilateral buzlu cam opasiteleri, irregüler lineer opasiteler %30, konsolidasyon %30 ve traksiyon bronşektazileri % 10 oranında saptanmıştır (32).

Tedavide ilacın hemen kesilmesi ve kortikosteroid tedavinin başlanması uygundur. Prednizon 20-40 mg/gün başlanır aylar içinde azaltılarak devam edilir. Akut toksitede 24 saat içinde tedaviye cevap alınırken, kronik toksitede semptomların gerilemesi yıllar içinde olur (33).

SULFASALAZİN

İnflamatuvar barsak hastalığında kullanılan sulfasalazin, tedavi başlangıcından 1-8 ay sonra eozinofilik pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, ilaçlara bağlı lupus sendromu, vaskülit'e neden olabilir. Olguların %50'inden fazlasında periferik eozinofili vardır. Tedavide ilacın kesilmesi, gerekirse kortikosteroid tedavinin başlanması önerilmektedir (Resim 6 ,7)

OPIYATLAR

KOKAİN

Kokain, nazal, intravenöz, oral inhalasyon ve pipo aracılığı ile kullanılır. Kokain, hidrokloridin bir alkoloit türevi olan eter veya alkol ile karışan 'crack' kokain 1980'lerden sonra en çok kullanılan formudur. Crack kokaine bağlı akciğer hastalığı **crack lung** olarak bilinmektedir. Solunum semptomları kullanımdan hemen sonra dakikalar içinde akut olarak ortaya çıkar. Öksürük, hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı başlar (34,35). Patogenez kesin olarak bilinmemektedir. Akut astım atakları, bronşiolit obliterans, kardiyojenik pulmoner ödem, nonkardiyojenik pulmoner ödem, interstisyel pnömoni,

pulmoner hemoraji, pnomotoraks, pnömomediastinuma neden olabilir (36,37). Sigaranın aksine crack kokain DLco'yu etkilemez.

Crack kokain kullanan hastaların BAL sıvısında demir ve ferritin seviyeleri artar. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte alveoler hemoraji veya kokainin kapiller geçirgenliği artırmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (36)

Radyolojik olarak diffüz interstisyel veya alveoler infiltrasyonlar görülür. Akciğer ödemi gelişirse bilateral, simetrik, perihiler interstisyel ve alveoler infiltrasyonlar dikkati çeker.

EROİN

Eroin kullanımına bağlı nonkardiyojenik pulmoner ödem en önemli komplikasyondur. Bunun dışında abse formasyonu, septik emboli, bronşektazi, bül formasyonu görülebilir. Yasa dışı ilaçların akciğere etkileri tablo 14'de görülmektedir.

OPIATLAR

En sık alveoler hipoventilasyona neden olur ayrıca ilk dozdan 24 saat sonra pulmoner ödem gelişebilir. Aspirasyon pnömonisi yoksa pulmoner ödem 72 saat sonra düzelir.

ANTİKONVÜLZANLAR

DİFENİLHİDANTOİN

Antikonvülzanlara bağlı akciğer toksitesi akut olarak hipersensitivite reaksiyonu, kronik olarak interstisyel pnömoni şeklindedir. Akut formda kanda eozinofili ve radyolojik olarak diffüz retikülodüler patern görünümü mevcuttur. İlacın kesilmesinden 2 hafta sonra bulgular kaybolur. BAL lavajında lenfositik tipte alveolit hakimdir. Nadiren hiler ve mediastinal lenfadenopati ve Loeffler sendromuna benzer yamalı alveoler konsolidasyon görülebilir (38).

Fenitoin, nadiren diffüz interstisyel akciğer hastalığına neden olur. Bu sendrom DRESS sendromu olarak bilinir. Epoksi hidrolaz enziminin genetik olarak yetersizliğine bağlıdır. Ateş, lenfadenopati, periferik eozinofili, tedaviye başladıktan 1 ay sonra diffüz döküntüler vardır. Böbrek yetmezliği, hepatit, miyalji/artralji, hematolojik bozukluklar, periorbital ödem, aseptik menenjit, solunum yetmezliği, gibi şiddetli sistemik komplikasyonlar gelişebilir.

Radyolojik olarak alveoler ve interstisyel patern birliktedir. Bronkoskopi ve BAL incelemesinde lenfositler ve eozinofiller ön plandadır. Tedavi ilacın kesilmesi ve destek tedavi önerilir.

KARBAMAZEPİN

Toksite akut olarak gelişir. Pnömoni, eozinofili ve deri döküntüleri başlıca bulgulardır. Radyolojik bulgular retiküler ve retikülonodüler patern ve fokal konsolidasyon alanları ve hiler dolgunluktur.

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARA BAĞLI AKCİĞER TOKSİTELERİ

Antineoplastik ilaçlara bağlı, yan etkilerin sıklıkla görüldüğü hedef organ, akciğerlerdir. İlaçlara bağlı yan etkilerin bir kısmı önlenemez olmakla birlikte, çoğunun ne şekilde zarar vereceği tahmin edilemez. İlaçlara bağlı akciğer hasarının spesifik paternleri tablo 15'de görülmektedir. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksitesi olguların %10-20'inde görülür (39).

Antineoplastik ilaçlara bağlı akciğer hasarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İlaçların direkt sitotoksik etkilerinin sonucu olarak toksik etkilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Aşağıdaki mekanizmaların sorumlu olabileceği öngörülmektedir.

1-Sitokinlerin salınımına bağlı pnömositlerde veya alveoler kapiller endotelinde direkt toksik hasarın oluşması

2-Sitokinlerin sistemik salınımı sonucu endotel disfonksiyonu, kapiller leak sendromu, nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişmesi

3-Lenfosit ve alveoler makrofajların aktivasyonuna bağlı olarak hücreyel akciğer hasarı oluşması

4-Serbest oksijen radikallerine bağlı oksidatif hasar

5-Epidermal growth faktör reseptörlerinin (EGFR) tip II pnömositlere baskısı ve alveoler duvarda yer alması sonucu EGFR'yi hedefleyen ajanların alveoler yenilenme mekanizmalarını bozması sonucu oluşan hasar

6-Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte uygulanması sonucu kümülatif hasar meydana gelmesi

Birçok klinik tablolar akciğer toksitesine özgü değildir. Akciğer toksitesi klinik ve radyolojik kriterlere göre tanımlanabilir. Klinik sendromlar tablo 15’de görülmektedir. Bu sendromlarda görülen klinik bulgular nonspesifik olup, öksürük, dispne, hafif ateş ve hipoksemidir. Oskültasyonda bilateral bazallerde ral duyulabilir fakat sıklıkla normaldir. Wheezing seyrek, varlığında bronkonstrüksiyon komponenti olarak hipersensitivite mekanizmaları düşünülmelidir. Klinik bulgular farklı şekillerde görülebilir. Tedaviye başladıktan haftalar veya aylar sonra toksite bulguları ortaya çıkar.

Tanı sırasında DLco’da azalma ilk ve tek fonksiyonel bozukluktur. İlerlemiş olgularda restriktif patern (TLC azalma, FVC’de azalma) vardır. İstirahatte veya egzersiz sırasında oksijen saturasyonunda azalma vardır.

Radyolojik olarak, yama tarzında, tek ya da bilateral retiküler görünüm, buzlu cam opasiteler veya konsolidasyon gibi değişik paternler görülür. HRCT’de en sık olarak buzlu cam, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, sentrilobüler nodüller saptanır.

Bronkoskopik inceleme ve BAL tetkikinin ilaçlara bağlı gelişen akciğer toksitesinde spesifik bir bulgusu yoktur. Bronkoskopik inceleme infeksiyon ve malignitelerin ayırıcı tanısında yararlıdır.

Histopatolojik olarak, usual interstisyel pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, organize pnömoni, diffüz alveoler hemoraji şeklinde görülür.

İnfeksiyon hastalıkları, radyasyona bağlı akciğer hasarı, kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem, akciğerlerin malign süreçlere bağlı direkt tutulumlarında da (metastaz, akciğer embolisi, lenfanjitis karsinomatoza) aynı bulgular görülebileceğinden ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır.

Tedavide sebep olan ilacın kesilmesi, glikokortikoid tedavi ve destek tedavisi önerilmektedir. Glikokortikoid tedavi 40-60 mg/gün olarak başlanır. Solunum yetmezliği veya mekanik ventilasyon gerektiren durumlarda 1 gr/gün 3 gün süreyle kullanılır. Destek tedavi olarak oksijen tedavisi ve inhale bronkodilatör tedavi önerilir.

SİTOTOKSİK ANTİBİYOTİKLER

BLEOMİSİN

Bleomisin, streptomiçes vertikülüs suşlarından 1966 yılında elde edilmiş, çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan sitotoksik bir antibiyotiktir (40). İlacın kullanımına bağlı olarak akciğer hasarı %3-40 arasında değişmektedir. Olguların % 10'da interstisyel akciğer fibrozisi (fibrozan alveolit) gelişmektedir (40,41). Subakut progressif pulmoner fibrozis, hipersensitivite pnömonisi, organize pnömoni ve hızlı infüzyona bağlı akut göğüs ağrısı olarak 4 farklı şekilde pulmoner toksite gelişir.

Bleomisin toksitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak muhtemelen bleomisin hidrolaz enzim yetersizliği, oksidatif hasar, genetik yatkınlık, inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. İlacın toksitesi deri ve akciğerlerdeki birikimiyle ilişkilidir. Bleomisine bağlı akciğer fibrozis gelişme insidansı ilacın kümülatif dozuna bağlıdır. Yüksek dozlarda risk artmaktadır (42-44).

Akciğer toksitesinin gelişmesinde, yaş, doz, diğer kemoterapik ilaçlarla birlikte kullanımı, oksijen, radyasyon tedavisi, böbrek yetmezliği, koloni stimülatör faktör ile birlikte kullanım gibi risk faktörleri önemlidir. Kullanılan ilaç dozunun 500 mg/m²'yi aşanlarda riskin arttığını bildiren çalışmalar vardır (45). Yaşlı popülasyonda toksite artmaktadır. Hodgkin lenfoma tanısıyla bleomisin kullanan 141 hasta ile yapılan bir çalışmada toksite gelişenlerin yaş ortalaması 49 iken toksite gelişmeyenlerin yaş ortalaması 29 bulunmuştur (46).

Klinik bulgular subakut olarak, tedaviden 1-6 ay sonra başlar. Nonproduktif öksürük, dispne, plöretik ağrı, ateş, taşipne, oskültasyonda ral duyulması, akciğerde restriksiyon ve hipoksi bulguları vardır. Olguların % 20'de semptom görülmeyebilir.

Hipersensitivite pnömonisi geliştiğinde, kanda eozinofil sayısı artmıştır. Radyolojik olarak bilateral retiküler veya bazallerde ince nodüler infiltrasyonlar görülür (Tablo 16). Bu erken bulgular ileri dönemde bal peteği şekline dönüşebilir (Resim 8).

Fonksiyonel olarak, DLco ve akciğer volümlerinde azalma (FVC, TLC) saptanır. Bronkoskopi ve BAL bulgularının bleomisin toksitesi tanısına katkısı sınırlıdır. BAL incelemesi infeksiyon ve maligniteleri ayırmak açısından yararlıdır. Akciğer biyopsisi ile fibrozis, nonspesifik inyerstisyel pnömoni, diffüz alveoler hemoraji, organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi gibi değişik interstisyel akciğer hastalığı paternleri görülebilir. Birçok hastada birden fazla paterni aynı olguda görmek mümkündür.

Bleomisin toksitesi tedavisinde glukokortikosteroidler veya diğer immunsupressif ilaçların kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Yapılan bir çalışmada bleomisin toksitesi

nedeniyle sistemik glukokortikoid ile tedavi edilmiş 10 hastanın 7’de klinik ve radyolojik gerileme saptanırken, tedavi verilmemiş 3 hasta kaybedilmiştir (47). Klinik deneyimler sonucu 0.75 ile 1 mg/gün başlanan glukokortikoid dozu azaltılarak devam etmesi önerilmektedir. Olguların %50-70’de semptomlar geriler ancak tedavinin azaltılmasıyla tekrar relaps olmuştur. Hipersensitivite pnömonisi ve organize pnömoni gelişen olgularda glukokortikoid tedaviye yanıt daha iyidir. Toksite gelişen olgularda bleomisin tekrar önerilmez ayrıca fibrozis gelişen olgularda bleomisin kullanım kontrendikedir.

MİTOMİSİN-C

Mitomisin, antineoplastik alkilleyici bir antibiyotiktir. Akciğer toksite insidansı %3-39 arasında bildirilmektedir (48). Akciğer toksitesi, fibrozis ile birlikte interstisyel pnömoni, ve vinka alkaloidleri ile birlikte kullanılmasıyla oluşan akut bronkopnömi ve pulmoner infiltrasyonlar şeklindedir. Tedavinin başlangıcından 2-12 ay sonra olguların %2-12’de fibrozis gelişir.

Fibrozis ile birlikte interstisyel pnömonide, klinik subakut başlar. Öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, plöretik ağrı vardır. Akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltrasyon, seyrek olarak alveoler veya ince nodüler patern hakimdir. Akciğer fonksiyon testlerinde restriksiyon ve DLco’da azalma görülür. Tedavide ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavi önerilir.

SİKLOFOSFAMİD

Siklofosfamid, lenfoma ve solid tümörleride kapsayan değişik malignitelerde kullanılan bir alkilleyici sitotoksik ajandır. Ayrıca vaskülit ve interstisyel akciğer hastalığı tedavisinde de kullanılır. Akciğer toksitesi erken ve geç dönem fibrozlu alveolit sendromları olarak iki şekildedir. Heriki sendromda da restriktif değişiklikler ve DLco’da azalma, HRCT’de fibrozis bulgusu olarak diffüz retiküler veya retikülonodüler lezyonlar görülür.

Erken bulgular, ilacın başlanmasından 1-6 ay sonra gelişir. Klinik olarak dispne, öksürük, ateş ve hastalarda ani genel durum bozukluğu göze çarpar. Akciğer biyopsilerinde interstisyum ve alveoler boşluklarda kan hücreleri, polimorfonükleer hücreler, histiyositler görülür. Erken dönem toksite bulguları kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir.

Geç bulgular, ilacın başlanmasından bir veya daha uzun yıllar sonra ortaya çıkar, kortikosteroid tedaviye yanıt yoktur. Plevral kalınlaşma ve pnömotoraks sık görülen komplikasyondur. Patolojik olarak, tip II alveoler hiperplazi, interstisyumda kolajen, fibrozis,

bal peteği görünümü vardır. Progressif pulmoner fibrozis sıktır, mortalite oranı %60'dan fazladır.

ALL-TRANS RETINOIC ACİD (ATRA)

Spesifik olarak akut myelositik lösemide kullanılan spesifik bir kemoterapötik ajandır. ATRA lösemik blastları olgun granüositlere döndürür. Bu olgun granüositler endotelyuma yapışarak akciğer toksitesi gelişmesine yol açar.

Klinik olarak, ateş, nefes darlığı, radyolojik olarak periferik, sınırları düzensiz nodüllerle birlikte diffüz parenkimal infiltrasyonlar, yamalı buzlu cam görünümü, plevral efüzyon ATRA tedavisi başladıktan 10 gün sonra ortaya çıkar. Bu akciğer bulgularına ilave olarak bazı hastalarda perikard efüzyonu, hipotansiyon, böbrek yetmezliği görülebilir.

ATRA toksitesinden şüphe edildiğinde ilacın kesilmesiyle birlikte yüksek doz deksametazon 12 saatte bir 10 mg intravenöz olarak en az 3 gün devam edilir.

ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotiklere bağlı akciğer hastalıkları pulmoner infiltrasyon ve eozinofili ile birlikte görülen Löffler sendromu ve kronik eozinofilik pnömonidir. Löffler sendromunda akut başlayan öksürük, dispne, ateş, döküntü, kanda eozinofili, ve radyolojik olarak geçici periferik infiltrasyonlar vardır.

Kronik eozinofili pnömoni haftalar aylar sonra subakut olarak gelişir. Hafif ateş, gece terlemeleri, nonproduktif öksürük, kilo kaybı yakınmaları olur. Akciğer grafisinde yer değiştiren bilateral periferik infiltrasyonlar görülür. BAL'da eozinofil hakimiyeti tanıyı destekler.

İlaçlara bağlı gelişen kronik eozinofilik pnömonide ilacın kesilmesi yanı sıra prednizon tedavisi önerilmektedir. Prednizon 0.5-1 mg/gün başlanarak akciğer grafisindeki lezyonlar düzelene kadar aynı dozda devam edilir. Daha sonra doz azaltılmaya başlanır.

Eozinofili ile seyreden sendromlara yol açan antibiyotikler beta laktamlar (özellikle penisilin ve sefalosporinler), sulfa bileşikleri (dapson, trimethoprim/sulfamethoxazole, sulfanamide ve sulfasalazin)'dir.

KAYNAKLAR

- 1-Rosenow EC III.The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1972;77(6):977-991.
- 2-Fagan LN. Foral AP. Malesker MA. Morrow EL. Therapeutic update on Drug-Induced pulmonary disorders.*US Pharm*, 2011;36(7):HS3-HS8.
- 3-Foucher P. Camus PH. Groupe d'Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogene(GEPPI). The drug-induced lung diseases. *Pneumotox Online*.2011.www.pneumotox.com.Accessed August 4,2010.
- 4-Raissy HH. Harkins M. Marshik PL. Drug- induced pulmonary disease. In:Dipiro JT. Talbert RL. Yee GC et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*.7th ed.New York: Mcgraw-Hill;2008:521-534.
- 5-Costabel U. Radiation and drug induced pneumopathies. *Rev Port Pneumol*, 2000;4(2):141-4.
- 6-Alarcon GS. Kremer JM. Macalusa M et al. Risk factors formethotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 1997;127 (5):356-364.
- 7-Foral PA. Malesker MA. Dewan NA et al. Drug-induced pulmonary disorders.*US Pharm*,1999;24 (7):HS3-HS19.
- 8- Daba MH. El-Tahir KE. Al-Arifi Mn. Gubara DA. Drug-induced pulmonary fibrosis.*Saudi Med J*. 2004; 25(6):700-6.
- 9- Camus P.Bonnaud P.Fanton A. Camus C.Baudaun N.Foucher P.Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease.*Clin Chest Med*,2004;25(3):479-519.
- 10-Dicpinigatis PV.Anjiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006;129(1 suppl):169S-173S.
- 11-Visser LE. Stricker BH. Van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough. A population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* ,1996;48:851-56.
- 12-Irwin RS. Baumann MH. Boiser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.*ChesT*, 2006;129(1 suppl):1S-23S.

- 13-Leuppi JD. Schnyder P. Hartmann K. et al. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration*, 2001;68:345-51.
- 14- Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg* 2004; 77
- 15-Semenzato G. Poletti V. Bronchoalveolar lavage in lung cancer. *Respiration*,1992;59(1):44-46.
- 16-Meyer KC. Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J*,2011; 38:761-769.
- 17-Cockeril FR III. Wilson WR. Carpenter H. Smith TF. Rosenow EC III . Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med*,1985;145(8):1398-1404.
- 18-Martin WJ. Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest*,1988;93:1242.
- 19-Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*, 1990;11:131-135.
- 20-Ernawati DK. Stafford L. Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol* ,2008;66:82.
- 21-Coudert B. Bailly F. Lombard JN. et al. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest*, 1992;102:1005.
- 22-Myers JL. Kennedy JI. Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol*, 1987;18:349.
- 23-Visser LE. Stricker BH. Van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough. A population-based case-control study. *J Clin Epidemiol*, 1996;48:852-1-56.
- 24-Tenenbaum A. Grossman E. Shemesh J. Fisman EZ et al. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertens*, 2000;13(7):776-82.
- 25-Zeith HJ. Bronchial asthma, nasal polyps and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med*,1988:567-576.

26-Özkan M. Dweik RA. Ahmad M. Drug induced lung disease. Cleve Clin J Med, 2001;68:782-785,789-795.

27-Cain HC. Drug induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Fishman AP ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders vol 1 4th ed. New York Mc Graw Hill 2008:1087-102.

28-Hilquin P. Renoux M. Perrot S. et al. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol, 1996;35:441.

29-Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. Br J Rheumatol, 1996;35:403.

30-LeMense GP. Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. Am J Respir Crit Care Med, 1994;150:258.

31-Alarcon GS. Kremer JM. Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. Ann Intern Med, 1997;127:356.

32-Mendez JL. Nadrous HF. Hartman TE. Ryu JH. Chronic nitrofurantoin-induced lung disease. Mayo Clin Proc, 2005;80:1298-302.

33-Holmberg L. Boman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976. Eur J Respir D, 1981;62:180.

34-Topçu F. Akyıldız L. Nonkemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları. In: Özlü T. Metintaş M. Karadağ M. Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul: Medikal yayıncılık 2010:2503-2531.

35-Wolff AJ. O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. Clin Chest Med, 2004;25:203-16.

36-O'Donnell AE. Mappin FG. Sebo TJ et al. Interstitial pneumonitis associated with 'crack' cocaine abuse. Chest, 1991;100:1155-1157.

37-Kleerup EC. Koyal SN. et al. Chronic and acute effects of crack cocaine on diffusing capacity, membrane diffusion, and pulmonary capillary blood volume in the lung. Chest, 2002;122:629-638.

- 38-Michael JR. Rudin ML. Acute pulmonary disease caused by phenytoin. *Ann Intern Med*, 1981;95:452-4.
- 39-Rosenow EC. Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect*, 1995;10:86.
- 40-Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th ed. King TE, Schwarz MI (eds). Canada 2003:516.
- 41-Synder LS. Hertz MI. Cytotoxic drug-induced lung injury. *Semin Respir Infect*, 1988;3:217.
- 42-Jules-Elysee K. White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*, 1990;11:1.
- 43-Culine S. Kramar A. Theodore C. et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastin/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93. *J Clin Oncol*, 2008;26:421.
- 44-Loehrer PJ Sr. Johnson D. Elson P. et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995;13:470 .
- 45-Donat SM. Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: Is perioperative oxygen restriction necessary? *J Urol*, 1998;160:1347.
- 46-Martin WG. Ristow KM. Habermann TM. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005;23:7614.
- 47-White DA. Stover DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest*, 1984;86:723.
- 48-Verweji J. Pinedo HM. Mitomycin-C mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs*, 1990;1:5.

TABLolar

Tablo1.İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlar

İlaç grupları	İlaçlar
Alkilleyici ajanlar	Busulfan,klorambusil,siklofosfamid,ifosfamid,prokarbozin
Analjezikler	Eroin,metadon,naloksen,placidil,propoksifen,salisilatlar
Antibiyotikler	AmfoteresinB,sefalosporin,siprofloksazin,klaritromisin,daptomisin eritromisin,nitrofurantoin,penisilin,pentamidin,sulfasalazin,sulfanamid
Antiepileptikler	Karbamazepin,fenitoin
Antidepressanlar	Bupropiyon,sitalopram,dulaksetin,trisiklik,ventafaksin
Antidiabetikler	Tiazolidin,pioglitazon,rosiglitazon
Antiinflamatuvarlar	Asetilsalisilik asit,altın,metotreksat,NSAİİ*,penisilamin
Antimetabolitler	Azatiopirin,sitarabin,merkaptopirin,metotreksat
Biyolojik ajanlar	Adalimumab,etanersept,granülosit koloni stimulan faktör,interlökin -2 İnterferon,lefunomid,talidomid,tümör nekroz faktör
Kardiyovasküler	Amiodaron, ACE inhibitörleri*, antikaogülanlar, beta-blokerler, karvediol,dipiridamol, diltiazem,fibrinolitikler,protamin,statinler
Kemoterapötik sitotoksik ajanlar	Aktinomisin D,bleomisin,doksorubisin,mitomisin
Hormonlar	Oral kontraseptifler,progesteron
İmmünreaktifler	Kortikosteroidler,interlöki-2
İnhalerler	Aspire oil,oksijen
İntravenöz	Kan,talk,morihuate sodyum
Nitroüreler	Karmustin,lomustin,semustin
Bitki alkaloidleri	Etoposid,teniposid,paksitel,vinblastin,vinkristin
Prostoglandinler	Epoprostenol,prostoglandin E1
Radyasyon	Akut,kronik
SÖRM'leri*	Raloksifen,tamoksifen
İskelet kas gevşeticileri	Dantrolen,tizanidin
Diğer	Benzokain,siklosporin A,hidrokloratazid,lökotrienler,

*NSAİİ:Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ACE:anjiotensin konverting enzim
SÖRM:Selektif östrojen reseptör modölatörleri

Tablo 2. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları

Akciğer hastalığı	Radyolojik bulgular	Tanı kriterleri
Alveoler hemoraji	Diffüz bilateral alveoler infiltrasyon	Dispne, ateş, akut solunum yetmezliği, hemoptizi
Alveoler hipovekilasyon	Normal veya atelektatik değişiklikler	Hiperkapnik solunum yetmezliği, zor weaning, Guillain-Barre Sendromu
Bronşiolit obliterans	Normal veya hiperinflasyon, lokalize asiner veya nodüler infiltrasyonlar	Dispne, öksürük, ateş, hipoksi, hipokapni, wheezing, obstrüksiyon, akciğer volümlerinde artma, DLco'da azalma
Bronkospazm	Normal veya hiperinflasyon	Dispne, wheezing, öksürük
Hipersensitivite pnömonisi	Asiner veya asiner-interstisyel patern, plevral efüzyon	Subakut başlama, progressif dispne, ateş, öksürük, göğüs ağrısı, döküntü, miyalji, eozinofili, restriksiyon, DLco'da azalma
Nonkardiyojenik ödem	Diffüz asiner infiltrasyon, plevral efüzyon	Subakut başlama, progressif dispne, taşipne, normal sistolik fonksiyon
Pnömonit/Fibrozis	Bilateral retiküler veya retikülonodüler infiltrasyon, plevral efüzyon	Progressif dispne, öksürük, kilo kaybı, clubbing, restriktif defekt, DLco'da azalma
Pulmoner hipertansiyon	Normal veya pulmoner arterler belirgin, sağ ventrikülde büyüme	Progressif dipne, göğüs ağrısı, senkop, sağ kalp yetmezliği bulguları
Pulmoner infiltrasyon ve eozinofili	Yer değiştiren yamalı tarzda alveoler infiltrasyonlar (akut hastalık), diffüz	Ateş, dispne, öksürük, wheezing

	interstisyel infiltrasyonlar (kronik hastalık)	
Pulmoner-renal sendrom	Diffüz asiner veya retiküler infiltrasyonlar	Akutdispne,öksürük,hemoptizi,hematüri. Goodpasture sendromuna benzer fakat antiğlomerüler bazal membran antikorları yoktur.
SLE	Plevral efüzyon,seyrek alveoler ve interstisyel infiltrasyonlar	Sistemik bulgular,artralji,poliartrit,plöretik ağrı,antinükleer antikorların varlığı

Tablo 3. Bronkospazma neden olan ilaçlar

Adenozin	Nitrofurantoin
Aspirin	Penisilamin
Beta-blokerler	Pentamidin
Kontrast ajanlar	Sulfanomid
Dipridamol	Vinblastin
İnterlökin-2	

Tablo 4. Akciğer fibrozisine neden olan ilaçlar

Adalimumab	İnfliksimab
Amiodaron	Metotreksat
Azatiopirin	Metiserjit
BCNU	Meksiletin
Bleomisin	Mitomisin-C
Busulfan	Nitrofurantoin
Klorambusil	Paksitaksiel
Siklofosfamid	Penisilamin
Etanersept	Fenitoin
Fludarabin	Ritüksimab
Altın	Sirolimus

INF alfa	Sulfasalazin
Inf beta	

Tablo 5. BOOP'a neden olan ilaçlar

Amiodaron	İnterferon beta
Amfoterisin	Nitrofurantoin
Bleomisin	Penisilamin
Siklofosfamid	Fenitoin
INF alfa	

Tablo 6. Akciğer ödemeine neden olan ilaçlar

Aspirin	Metotreksat
Karbamazepin	Muromonab-CD-3
Kontrast ajan	Retinoik asit
Siklofosfamid	Salbutamol
Hidroklorotiazid	Sulfonamidler
Lenfosit immun globulin, antitimosit globulin	Terbutalin

Tablo 7. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında BAL bulgular

İlaçlara bağlı akciğer hastalığı	BAL bulguları
Diffüz alveoler hemoraji	Hemosiderin yüklü makrofajlar Lavaj sıvısının kanlı olması
Hipersensitivite pnömonisi	BAL'da lenfositoz CD4/CD8 oranında azalma
Eozinofilik pnömoni	Eozinofil >%25
Lipoid pnömoni	Boş vakuollü makrofajlar Oil Red O stain pozitif
Amiodaron kullanım	Köpüksü makrofajlar
Sitotoksik reaksiyon	Atipik tip II pnömositler BAL'da nötrofili

Tablo 8.Bazı spesifik ilaçların BAL bulguları

Amiodaron Nötrofiller ve köpüksü makrofajlar Lenfositler Eozinofil yok
Metotreksat Lenfositler Nötrofil, makrofaj, eozinofil yok Bleomisin Nötrofiller Lenfosit ve eozinofiller Makrofajlar yok
Talk Cisimler Nötrofil, makrofaj, lenfosit, eozinofil yok

Tablo 9.Amiodaronun toksite bulguları

Yeni oluşan veya artan semptom ve bulgular
Akciğer grafisinde yeni oluşan lezyonlar
Akciğer kapasitesinde >%15 veya DLco'da >%20 azalma
Hücre içinde fosfolipidlerin görülmesi
BAL'da CD8 lenfositlerde artış
Akciğer biyopsisinde difüz alveoler hasar,organize pnömoni,interstisyel pnömoni,fibrozis görülmesi
İlacın kesilmesi ile akciğer bulgularının düzelmesi (steroid var ya da yok)

Tablo 10.Kardiyovasküler ilaçların akciğer komplikasyonları

Ajan ismi	Sendrom	Sıklık	Muhtemel mekanizma
Prokainamid	SLE-benzer sendrom	%50-90 olguda ANA pozitif, %10-20 olgu semptomatik, plörit, plörezi, parenkimal infiltrasyon	Histon H2A-H2B kompleksine karşı otoantikor gelişimi veya ilacın T-cell DNA metilasyonunu değiştirmesi
Kinidin	SLE-benzer sendrom	Seyrek, plörit ve plörezi sık, parenkim infiltrasyonu seyrek	Histon H2A-H2B kompleksine karşı otoantikor gelişimi veya ilacın T-cell DNA metilasyonunu değiştirmesi
Tokanid	Pnömonit/Fibrozis	İnsidans % 0.3	Bilinmiyor
Flekanid	Pnömonit/Fibrozis	Seyrek	Bilinmiyor
Meksiletin	Pnömonit/Fibrozis	Seyrek	Bilinmiyor,teofilin metabolizmasını değiştirerek,teofilin seviyelerini artırır
ACE inhibitörleri	Öksürük Anjionörotik ödem	İnsidans %5-15, astımlı olgularda bronkospazmı presipite eder seyrek	Mediyatörlerin havayollarında birikmesi Bilinmiyor
Sotalol	Bronkospazm	Olguların %2' nde görülür	Beta 2 reseptörlerin direkt bloke olması
Adenosin	Bronkospazm	Olguların %5-10'da hızlı infüzyonla astım ve KOAH'lı olgularda	Mast hücrelerinden mediatör salınımı

		akut bronkospazm gelişir	
Beta blokerler	Öksürük ve bronkospazm Pulmoner fibrozis Lupus-benzeri sendrom	Seyrek Seyrek	Beta 2 reseptörün direkt antagonize edilmesine bağlıdır Bilinmiyor Bilinmiyor
Hidralizin	Lupus-benzeri sendrom	Renal hastalık siktir	Bilinmiyor
Dipridamol	Bronkospazm	İnfüzyon sırasında olguların %0.15'de gelişir.	Mast hücrelerinden mediatör salınımı
Protamin	Anaflaksi,urtiker, anjiödem, bronkospazm Pulmoner hipertansiyon	Olguların %0.2' de gelişir. Olguların % 5'de gelişir	Bilinmiyor Antiprotamin antikorları,aktive nötrofiller

Tablo 11. Metotreksatın major yan etkileri

Pulmoner toksite

Fırsatçı enfeksiyonlar

PCP, CMV, herpes zoster, fungal, mikobakteryel)

Nonenfeksiyöz

Hipersensitivite pnömonisi

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)

Akut akciğer hasarı (nonkardiyojenik pulmoner ödem)

Pulmoner fibrozis

Astım

Plörit/plevral efüzyon

Tablo 12.Romatoid artritte kullanılan ilaçların oluşturduğu akciğer komplikasyonları

Pnömonit

Metotreksat*

Altın tuzları*

Leflunamid

d-Penisilamin

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Siklofosfamid

Azotiopirin

Sulfasalazin

Klorambusil

Fibrozis

Metotreksat

Altın tuzları

Siklofosfamid

Klorambusil

Azatiopirin

Sulfasalazin

Bronşiolit Obliterans

d-Penisilamin

Altın tuzları

Sulfasalazin

Enfeksiyon

TNF inhibitörleri(inflksimab,etanersept,adalimumab)*

IL-1 inhibitörleri(anakinra)

Metotreksat*

Glukokortikoid*

Siklofosfamid

Nonkardiyojenik pulmoner ödem

Aspirin(yüksek doz)

NSAİİ

Metotreksat

Siklofosfamid

Kolşisin(yüksek doz)

Pulmoner hemoraji

d-Penisilamin

İlaçlara bağlı lupus

Bronkospazm

Aspirin

NSAİİ

Metotreksat

Air traping

Metotreksat

*En sık reaksiyon yapan ilaçlar

Tablo 13.Nitrofurantoinin akciğer toksitesindeki bulgu ve semptomları

	Akut	Kronik
Semptomların görülmesi	Saatler veya günler içinde	Haftalar, aylar sonra
Semptomlar	Dispne,taşıpne,öksürük,ateş,hipoksi, göğüs ağrısı,taşikardi,döküntü,artralji	Dispne,taşıpne,öksürük,hipoksi,hemoptizi,ateş yok
Laboratuvar	Eozinofili>%5, sedimentasyon ve ANA yüksekliği	Normal
Radyoloji	Bilateral retiküler ve alveoler infiltrasyonlar	Bazallerde interstisyel infiltrasyon
HRCT	Buzlu cam opasiteler	Buzlu cam, yamalı konsolidasyon,fibrozis
AFT	Restriktif patern, DLco 'da azalma	Restriktif patern, DLco 'da azalma
İyileşme	Tam	Değişken

Tablo 14. Yasa dışı ilaçların akciğere etkileri

Akciğer bulguları	Ajan ismi
Havayolu inflamasyonu	İnhale marihuana,kokain
Akut bronkospazm	İnhale marihuana,kokain,eroin,injekte eroir
Havayolu obstrüksiyonu	İnhale marihuana,kokain,eroin,injekte eroir
Difüzyon bozukluğu	İnhale marihuana,injekte eroir
Amfizem	İnhale marihuana,injekte eroir
Granülatöz lezyonlar	İnhale kokain,injekte eroir
Alveoler hemoraji	İnhale ve injekte kokain
Pulmoner hipertansiyon	İnjekte eroir ve kokain
İmmünütede bozukluk	İnhale marihuana,kokain,injekte eroir
Tümör gelişimi	İnhale marihuana

Tablo 15.Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksiteleri

Sendromlar	Tanımlama
Akut bronkokonstrüksiyon	Hava akımı kısıtlanır (wheezing, ekspirasyon uzaması , FEV1 'de azalma
İnfüzyon reaksiyonu	Semptomlar infüzyon sırasında veya hemen sonra başlar (angioödem, flushing, kaşıntı, urtiker, artralji, dispne, hipotansiyon, hipoksemi)
Alveoler hemoraji	Dispne, hemoptizi,diffüz radyolojik lezyonlar, hipoksemi, BAL'da hemoraji
Eozinofilik pnömoni	Dispne, grafide diffüz opasiteler, hipoksemi, BAL'da eozinofili (>% 20), bazen periferik eozinofili
Hipersensitivite pnömonisi	Saatler ve günler içinde gelişen tip IV gecikmiş hipersensitivite reaksiyonuna bağlı dispne ve akciğerde opasiteler
İnterstisyel pnömonit (NİP,UİP,OP)	Dispne, öksürük, bazen ateş, diffüz veya fokal opasiteler(septal kalınlaşma, buzlu cam opasiteler,konsolidasyon) ve nonspesifik BAL bulguları
Radyasyona bağlı hasar	Radyasyon öncesi sitotoksik ajana bağlı opasiteler, öksürük ve dispne eşlik eder
Nonkardiyojenik pulmoner ödem	Kalp yetmezliği bulguları veya sol atriyum basıncında artma yoktur
Akut akciğer hasarı/ARDS	Nonkardiyojenik pulmoner ödemle birlikte akut inflamasyon (ateş, BAL'da nötrofillerde artma) varlığı

Tablo16.Bleomisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinde radyolojik bulgular

Bilateral retiküler veya ince nodüler infiltrasyon (%50)

Alveoler opasiteler (%10)

Normal (%10)

Sınırları düzgün nodüler lezyonlar veya kaviteleşebilen irregüler lezyonlar (seyrek)

Plevral efüzyon veya adenopati yok

Balpeteği geliştiğinde pnömotoraks (seyrek)

TABLO İSİMLERİ

Tablo 1. İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlar

Tablo 2. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları

Tablo 3. Bronkospazma neden olan ilaçlar

Tablo 4. Akciğer fibrozisine neden olan ilaçlar

Tablo 5. BOOP'a neden olan ilaçlar

Tablo 6. Akciğer ödemeine neden olan ilaçlar

Tablo 7. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında BAL bulguları

Tablo 8. Bazı spesifik ilaçların BAL bulguları

Tablo 9. Amiodaronun toksite bulguları

Tablo 10. Kardiyovasküler ilaçların akciğer komplikasyonları

Tablo 11. Metotreksatın major yan etkileri

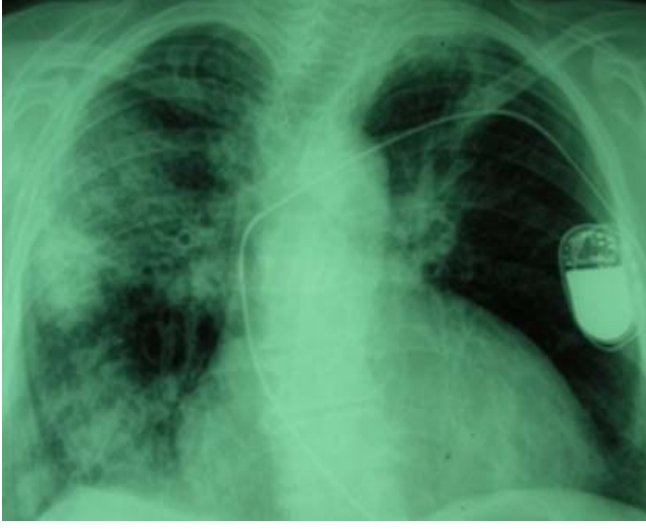
Tablo 12. Romatoid artritte kullanılan ilaçların oluşturduğu akciğer komplikasyonları

Tablo 13. Nitrofurantoinin akciğer toksitesindeki bulgu ve semptomları

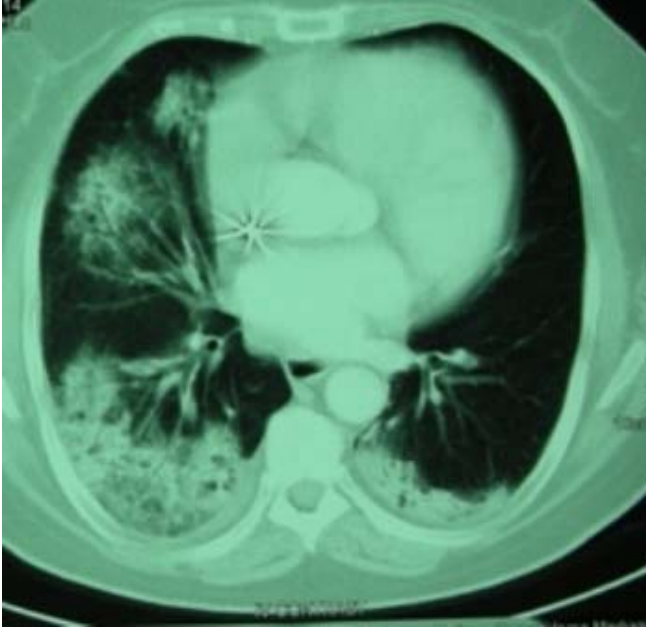
Tablo 14.Yasa dışı ilaçların akciğere etkileri

Tablo 15.Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksiteleri

Tablo 16. Bleomisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinde radyolojik bulgular



Resim 1. Amiodaron toksitesinin akciğer garafisi görünümü



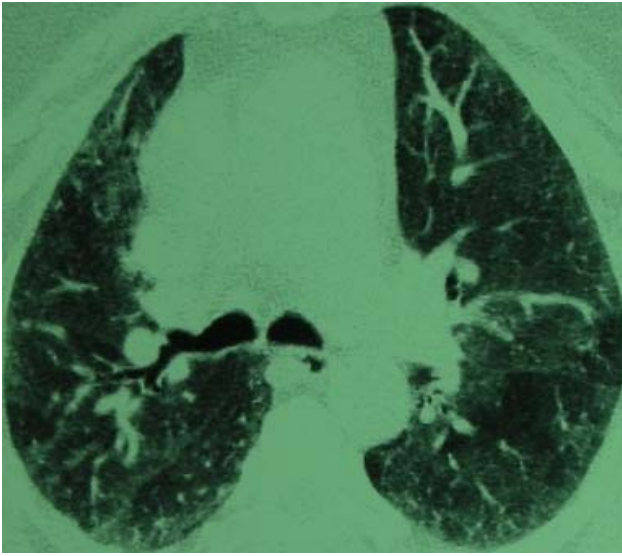
Resim2. Amiodaron toksitesinin akciğer BT bulguları



Resim 3 . Amiodaron toksitesinin akciğer grafisi görünümü



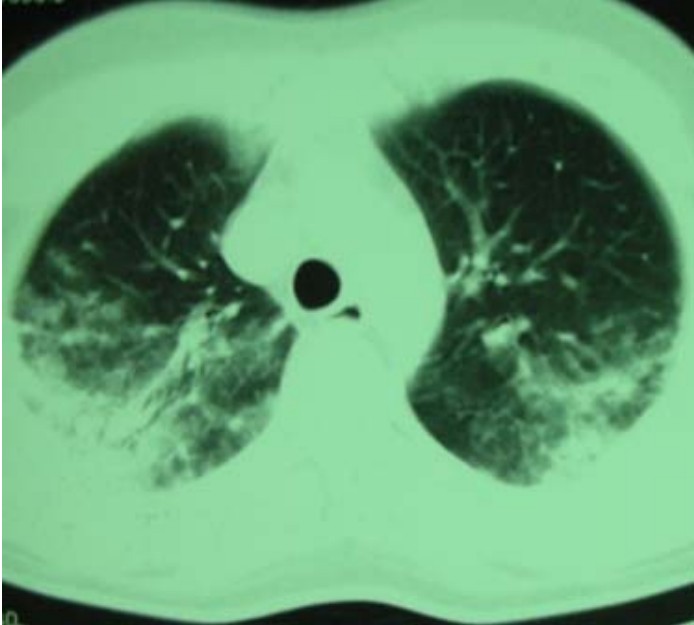
Resim4. Metotreksat toksitesinin akciğer grafisi görünümü



Resim 5. Metotreksat toksitesinin akciğer BT bulguları



Resim 6. Sulfasalazin toksitesinin akciğer grafisi görünümü



Resim 7. Sulfasalazin toksitesinin akciğer BT bulguları



Resim 8. Bleomisin toksitesinin akciğer grafisi görünümü

RESİM İSİMLERİ

Resim 1. Amiodaron toksitesinin akciğer grafisi görünümü

Resim 2. Amiodaron toksitesinin akciğer BT bulguları

Resim 3. Amiodaron toksitesinin akciğer grafisi görünümü

Resim 4. Metotreksat toksitesinin akciğer grafisi görünümü

Resim 5. Metotreksat toksitesinin akciğer BT bulguları

Resim 6. Sulfasalazin toksitesinin akciğer grafisi görünümü

Resim 7. Sulfasalazin toksitesinin akciğer BT bulguları

Resim 8. Bleomisin toksitesinin akciğer grafisi görünümü