

İLAÇLARA BAĞLI DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Zeki YILDIRIM

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Gün geçtikçe artan sayıda ilacın (350-400) solunum yolları, akciğer parankimi, plevra ve mediasten gibi çeşitli doku ve organ üzerine toksik etki gösterebileceği bildirilmektedir. Akciğer parankiminde ortaya çıkan toksik etki sonucunda interstisyel akciğer hastalığı tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu durum solunum sisteminde en yaygın ve en iyi tanımlanmış bozukluktur. İlaça bağlı difüz parankimal akciğer hastalığı(DPAH) başlıca üç yolla ortaya çıkmaktadır (1,2).

1. İnterstisyel pnömoni veya eozinofilik pnömoni sonucu oluşan nonspesifik interstisyel akciğer hastalığı
2. İlaça bağlı pulmoner ödem, hemoraji, alveoler hasar, amiodaron pnömonitisi ve ekzojen lipoid pnömoni gibi alveoler değişiklikler
3. Vaskülit

Bu üç durum çoğu zaman iç içe geçmiş durumda olabilir. Bunları klinik ve görüntüleme yöntemleri ile birbirinden ayırt edilmesi oldukça güçtür. Klinik gidiş olarak ya idyopatik pulmoner fibroz gibi yavaş seyirli bir klinik tablo ya da akut eozinofilik pnömoni veya alveoler hemoraji gibi gürültülü klinik tablolar olarak ortaya çıkmaktadır⁽³⁾. Histopatolojik olarak incelendiğinde ise ilaca bağlı DPAH aşağıdaki patolojileri kapsamaktadır⁽⁴⁾.

1. Akut hipersentivite pnömonisi ve solunum yetmezliği
2. Subakut sellüler interstisyel pnömoni
3. Eozinofili ile seyreden akciğer infiltrasyonu
4. Organize pnömoni ± bronşiyolitisi obliterans
5. Deskuamatif interstisyel pnömoni
6. Lenfositik interstisyel pnömoni
7. Pulmoner fibrozis
8. BAL'da subklinik hücresel değişiklikler
9. Difüz akciğer kalsifikasyonu
10. Mineral yağ pnömonisi
11. Akciğer nodülleri
12. Yaygın akciğer nodülleri
13. Granülomatöz interstisyel hastalık
14. Pulmoner alveoler proteinozis

Difüz parankimal akciğer hastalığına neden olan ilaçlar Amiodaron, antibiyotikler, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar (bleomisin, busulfan vs) nitro üreten ilaçlar (nitrofrontain, nilutamid), transretinoikler, koloni stimüle edici ilaçlar gibi bu yazıda yazılmayacak kadar çok sayıda ilacın DPAH'ye yol açtığı gösterilmiştir. Konu hakkında daha detaylı bilgi pneumotox.com web sitesinden elde edilebilir. Tablo I de oluşturdukları patolojik lezyonlara göre gruplandırılmış olarak ilaçların geniş bir özeti görülmektedir^(4,5).

Epidemiyolojisi

Difüz parankimal akciğer hastalıklarının epidemiyolojisi hakkında bile çok az bilgi mevcuttur. Bu grup içinde değerlendirilen ilaca bağlı DPAH hakkında ciddi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte son yıllarda tanı olanaklarının iyileşmesi ve çeşitli sitokinlerin ve biyolojik ajanların yaygın kullanılmasına bağlı olarak ilaca bağlı DPAH'nin sıklığının artması mantıklı görünmektedir. Ayrıca interstisyel fibrozise neden olabilen ilaçların çoğu göğüs hastalıkları uzmanı olmayan hekimler tarafından reçete edilmektedir. Bu nedenle ilaca bağlı DPAH çoğu kez gözden kaçabilmektedir. Sinsi ve hafif klinik seyirli olan formları akciğer grafileri ile görüntülenememektedir. Tanı ancak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisi ile konulabilmektedir^(2,5). Bu hastalarda pek çok durumda eşlik eden bir malignite ya da ilaca bağlı akciğer hastalığı bulgularını taklit edebilecek başka ek hastalıkları da olduğu için, hastanın klinik bulgularının ilaca bağlı akciğer hastalığına mı bağlı yoksa esas hastalığına mı bağlı olduğunu ayırt etmek son derece güçtür. Bunun yanı sıra pek çok ülkede ilaç yan etkileri rutin olarak bildirilmediği için hastalığın kesin olarak insidansının belirlenmesi güçtür.

Patogenez

Difüz parankimal akciğer hastalığına yol açtığı düşünülen pek çok ilaç binlerce kişi tarafından kullanılmasına rağmen neden bazı hastalarda interstisyel fibrozis ortaya

Tablo 1: Oluşturdukları patolojik bulgulara göre difüz parankimal akciğer hastalığına neden olan ilaçlar

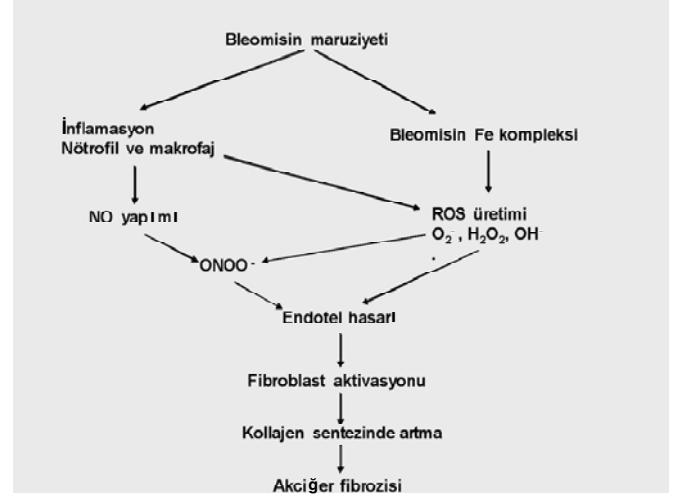
Akut hipersensitivite pnömonisi ve solunum yetmezliği	Abacavir, Anagrelide, Aurothiopr, opanosulfonate, Beta-blockers , Carbamazepine, Celiprolol, Ciprofloxacin, Cladribine Cotrimoxazole, Cytarabine (cytosine arabinoside), Docetaxel, Fenfluramine/dexfenfluramine, Fludarabine, Imatinib, Infliximab, Interferon alfa, Leflunomide, Methotrexate, Nilutamide, Nitrofurantoin, Procarbazine, Rituximab, Trastuzumab, Trofosfamide
Subakut sellüler interstisyel pnömoni	Acebutolol, Acyclovir, Amiodarone, Ampicillin, Amrinone, Angiotensin converting enzyme inhibitors, Antazoline, Antidepressants, Atenolol, Aurothiopropanosulfonate, Azapropazone, Azathioprine, BCG therapy, Bepridil, Beta-blockers, Bicalutamide, Bleomycin, Captopril, Carbamazepine, Carmustine (BCNU), Carvedilol, Chlorambucil,, Clozapine, Cotrimoxazole, Cromoglycate, Cyclosporin, Cyproterone acetate, Dihydralazine, Dihydroergocryptine, Disopyramide, Docetaxel, Dothiepin, Ergotamine, Ergots, Etanercept, Etoposide, Fenfluramine/dexfenfluramine, Flecainide, Floxuridine, Fluoxetine, Furazolidone, G(M)-CSF, Gemcitabine, Glibenclamide, Heroin, Hydralazine, Hydrochlorothiazide Hydroxyquinoleine, Hydroxyurea, Ifosfamide, Imatinib, Infliximab, Interferon alfa, Irinotecan, Maprotiline, Mefloquine, Mercaptopurine, Metapramine, Metformine, Methotrexate, Methysergide, Mitomycin C, Mitoxantrone, Nadolol, Nalidixic acid, Nilutamide, Nitrofurantoin, Nitrosoureas, Nomifensine, Oxprenolol, Oxyphenbutazone, Paclitaxel, Penicillamine, Phenytoin, Piperacilline, Pituitary snuff, Practolol, Pranlukast, Procainamide, Procarbazine, Propylthiouracil, Pyrimethamine-sulfadoxine, Quinidine, Radiations, Raltitrexed, Retinoic acid, Riluzole, Rituximab, Simvastin, Sirolimus, Sulfamides-sulfonamides, Sulfasalazine, Temozolomide, Temsirolimus, Thalidomide, Ticlopidine, Tiopronin, Tocainide, TrofosfamideValsartan, Venlafaxine, Vindesine
Eozinofili ile seyreden akciğer infiltrasyonu	Acetaminophen, Acetylsalicylic acid, Aminoglutethimide, Amiodarone, Amitriptyline, Ampicillin, Angiotensin converting enzyme inhibitors, Anti-inflammatory drugs (non steroidal), Antidepressants, Aurothiopropanosulfonate, Azithromycin, Beclomethasone, Beta-blockers, Bicalutamide, Bleomycin, Blood transfusions, Bucillamine, Camptothecin, Captopril, Carbamazepine, Cefotiam, Cephalixin, Cephalosporins, Chlorambucil, Chloroquine, Chlorpromazine, Chlorpropamide, Cladribine, Clarithromycin, Clindamycin, Clofibrate, Cotrimoxazole, Cromoglycate, Cyproterone acetate, Dapsone, Daptomycin, Desipramine, Diclofenac, Diflunisal, Duloxetine, Erythromycin, Ethambutol, Febarbamate, Fenbufen, Fenfluramine/dexfenfluramine, Fenoprofen, Fludarabine, Fosinopril, Furazolidone, G(M)-CSF, Glafenine, Hydrochlorothiazide, Ibuprofen, Ifenprodil, Imipramine, Indomethacin, Infliximab, Interferon alfa, Interleukin 2, Iodine, radiographic contrast media, Isoniazide, Isotretinoin, L-tryptophan, Labetalol, Leflunomide, Levofloxacin, Loxoprofen, Maprotiline, Meloxicam, Mephensesin, Mesalamine, Methotrexate, Methylphenidate, Metronidazole, Minocycline, Montelukast, Nalidixic acid, Naproxen, Niflumic acid, Nilutamide, Nimesulide, Niridazol, Nitrofurantoin, Nomifensine, Paclitaxel, Para-(4)-aminosalicylic acid, Penicillamine, Penicillins, Pentamidine, Perindopril, Phenylbutazone, Phenytoin, Piroxicam, Pranoprofen, Procarbazine, Progesterone, Propranolol, Propylthiouracil, Pyrimethamine-dapsone, Pyrimethamine-sulfadoxine, Rifampicin, Roxithromycin, Serrapeptase, Sertraline, Simvastin, Streptomycin, Sulfamides-sulfonamides, Sulfasalazine, Sulindac, Tenidap, Tetracycline, Tiaprofenic acid, Ticlopidine, Tolazamide, Tolfenamic acid, Tosufloxacin, Trazodone, Trimipramine, Troleandomycin, Venlafaxine
Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni	Acebutolol, Amiodarone, Amphotericin B, Antidepressants, Aurothiopropanosulfonate, Barbiturates, Beta-blockers, Betaxolol, Bleomycin, Carbamazepine, Cephalosporins, Clomipramine, Cyclophosphamide, Dihydroergocryptine, Dihydroergotamine, Ergots, Hexamethonium, Hydralazine, Interferon alfa, Interferon beta, Loxoprofen, Mecamylamine, Mesalamine, Minocycline, Nilutamide, Nitrofurantoin, Penicillamine, Phenytoin, Pravastatin, Radiations, Risedronate, Simvastin, Sotalol, Sulindac, Tacrolimus, Temozolomide, Thalidomide, Ticlopidine, Topotecan, Trastuzumab
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Busulfan, Interferon alfa, Nitrofurantoin, Rituximab, Sirolimus, Sulfasalazine,
Lenfositik interstisyel pnömoni	Captopril, Phenytoin
Pulmoner fibrozis	5-fluorouracil (5FU), Adalimumab, Amiodarone, Anagrelide, Anti-Lymphocyte (thymocyte) globulin, Aurothiopropanosulfonate, Azacitidine, Bepridil, Beta-blockers, Bleomycin, Bromocriptine, Busulfan, Carmustine (BCNU), Chlorozotocin (DCNU), Cyclophosphamide, Danazol, Dothiepin, Ergotamine, Ergots, Etanercept, Flutamide, Fotemustine, Gemcitabine, Hexamethonium, Infliximab, Labetalol, Lomustine (CCNU), Medroxyprogesterone, Melphalan, Methotrexate, Methysergide, Mitomycin C, Mycophenolate mofetil, Nabumetone, Nitrofurantoin, Nitrosoureas, Penicillamine, Pindolol, Pituitary snuff, Practolol, Radiations, Rituximab, Sulfasalazine, Tamoxifen, Tocainide, Zinostatin
Difüz pulmoner kalsifikasyon	Calcium salts, Vitamin D
Akciğer nodülleri	Amiodarone, Bleomycin, Carbamazepine, Fludarabine, Minocycline, Phenytoin, Propylthiouracil, Ticlopidine, Vinblastine
Difüz alveoler hasar	Acetylsalicylic acid, Aminoglutethimide, Amiodarone, BCG therapy, Bleomycin, Bortezomib, Carbamazepine, Cyclophosphamide, Cytarabine (cytosine arabinoside), Etoposide, Gefitinib, Gemcitabine, Interferon gamma, Methotrexate, Morphine (agonists/ antagonists), Nitrofurantoin, Nitrosoureas, Pranlukast, Radiations, Simvastin, Sirolimus, Ticlopidine, Topotecan
Granülomatöz interstisyel akciğer hastalığı	BCG therapy, Etanercept, Interferon alfa, Interferon beta, Leflunomide, Mesalamine, Methotrexate, Sirolimus

çıkışını açıklayabilecek bir veri mevcut değildir. Sıklıkla ilaca bağlı DPAH ilaçların oral ya da parenteral formlarının kullanılması ile ortaya çıkar. İnhaler, topikal (intranazal, dermal ya da oftalmik), intratrakeal, intra kaviter ve intra arteriyel kullanımla ilgili olan bozukluklar daha az oranda görülmektedir⁽³⁾.

Nadiren ilaçların aşırı dozda kullanımına bağlı bozukluklar da görülebilir. Örneğin aşırı yüksek dozda kumadin kullanımına bağlı alveoler hemoraji aspirin ya da trisiklik antidepresan kullanımına bağlı akciğer ödemi gibi (2).

Bu ilaçlardan bleomisinle ilgili sayısız deney hayvanı modelini inceleyen çalışma yapılmış ve bleomisine bağlı akciğer fibrozisinin patogenezi diğer ilaçlara kıyasla daha ayrıntılı olarak incelenmiştir⁽⁶⁻⁹⁾. Bu çalışmalarda ilk olarak gözlenen bozukluk akciğer damarlarında endotel hasarı oluşması ve bunu hasarın olduğu bölgeye makrofaj, lenfosit ve nötrofil gibi inflamatuvar hücre göçüdür. Bunları fibroblast oluşumunun artması ve fibrozis gelişmesi takip etmektedir. Bleomisine bağlı fibrozisin ilk basamak hasarı olan, endotel hasarının mekanizması kesin olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, ilk olayı başlatan mekanizmanın Şekil 1’de görüldüğü gibi serbest radikal oluşumu ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıdır. Oluşan serbest radikaller ve sitokinler bir yandan direk etki ile endotel hücrelerinde lipid peroksidasyonuna neden olurken bir yandan da nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin olay yerine göçünü artırır ve bu hücreleri aktive ederler. Aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden serbest radikal salgılanması ve daha fazla sitokin salgılanması endotel hasarını daha da artırmaktadır. Bütün bu olaylar sonucunda ortamda lipid peroksidasyon ürünleri, nitrik oksit sentezinin artmasına bağlı proteinler için son derece toksik olan peroxinitrit gibi nitrik oksit metabolitleri artmaktadır. Sonuçta oksidatif ve nitrozatif stres oluşur. Bu olaylar sonucunda oluşan doku hasarı tamir süreçleri başlar ve fibroblastlar aktive olur. Aktive olmuş fibroblastlarda kollajen sentezi artar. İnterstisyel mesafe artmış kollajen ile oblitere olduğu zaman oluşan hasarın yaygınlığı ve şiddetine göre akut ya da kronik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Başlıca klinik bozukluk alveoler oksijenin kapillerlere geçişinin azalması ile oluşan hipoksemi ve buna bağlı çeşitli derecelerde dispne ve kuru öksürük görülmektedir. Nitrofurantoin gibi bazı ilaçlar da hidroksil radikali, süperoksit radikali gibi serbest radikaller salgılayarak benzer yollarda inflamasyon ve tamir süreçlerini başlatmaktadır. Amiodaron gibi ilaçlar anti aritmik etkisinin yanı sıra kuvvetli bir fosfolipidaz inhibitörüdür. Bu etkisi sonucu tip 2 alveol hücrelerinde fosfolipid birikimine yol

açar. Bu ise direkt hücre hasarına neden olarak interstisyel pnömoniye neden olmaktadır. İlaça bağlı SLE de olduğu gibi bazı ilaçların histon proteinlerine karşı antikor oluşumuna neden olduğu düşünülmeyle birlikte, bu hastalığın oluşmasında tek mekanizmanın bu olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır⁽³⁾.



Şekil 1: Bleomisine bağlı akciğer fibrozisinin mekanizması kısaca gösterilmektedir.

(Kaynak 7 den izinle kullanılmıştır)

Klinik

İlaça bağlı akciğer hastalıklarının klinik bulguları son derece non spesifiktir. İlaçların hemen tamamı benzer patogenetik mekanizmalara sahip olduğu için klinik özellikleri de benzerdir. Bazen hastalığın kendisi ve tedavi amacıyla verilen ilaçlar akciğerleri etkileyebilir. Bunları birbirinden ayırmak çoğu kez zor olmaktadır. Örneğin romatoid artrit için kullanılan metotreksat akciğer fibrozisine yol açabilmektedir. Hastalığın kendisi de akciğer tutulumu yaptığı zaman benzer klinik ve radyolojik görünümü verebileceği için hastada görülen fibrozisin romatoid artrit mi yoksa metotreksata mı ait olduğunu ayırt etmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Bazı ilaçlar solunum yetmezliğine neden olarak yaşamı tehdit eden yaygın akciğer infiltrasyonlarına yol açabilirler⁽¹⁰⁾. Erken tanı konması ve suçlu ilacın kesilmesi tablonun gerilemesine yol açabilir.

Akut ilaca bağlı DPAH'si olan hastaların başlıca klinik bulgusu ilerleyici ve ani başlangıçlı kuru öksürük, ateş, nefes darlığı ve akciğer grafisinde yaygın infiltratların görüldüğü ARDS tablosu olabilir. Orta derecede şiddetli solunum yetmezliği kliniği olduğu zaman bunun ilaca bağlı olduğunun anlaşılması ve ilacın zamanında kesilmesi akla gelmeyebilir. Genellikle böyle hastaların yoğun bakımda takip edilmesi ve çoğu zaman mekanik ventilasyon desteği

gerekir. Bazen ilaca bağlı eozinofil artışı çok yüksek düzeylere ulaştığı zaman eozinofillerin toksik etkisine bağlı kardiyak ritm bozukluğu ve buna bağlı akut akciğer ödemi gelişebilir. Bu durumda da mekanik ventilatör desteği ve hızlı bir şekilde steroid tedavisi ile eozinofillerin normale dönmesi sonucu hızlı iyileşme sağlanmaktadır. Genel olarak akut solunum yetmezliğine neden olan ilaçlar, metotreksat, minosiklin, antidepresanlar, beta-2 reseptör antagonistleri, kemoterapötik ajanlar, amiodaron ve kan ve kan ürünleridir. Başlangıçta radyolojik olarak çizgisel görünüm, inter ve intra lobüler kalınlaşmalar izlenir. Hastalık ilerledikçe buzlu cam görünüm ve daha sonra alveollerin eksudayla dolması ile daha yoğun görünüm ve hava bronkogramlarıyla birlikte hacim kaybı gelişir^(1,2).

Subakut/kronik formu nispeten iyi seyirlidir. Kuru öksürük, hafif ateş, orta derecede nefes darlığı, yama şeklinde akciğer infiltrasyonları ve orta derecede hipoksemi görölür. Karaciğer

fonksiyon testlerinde bozulma görölürse beraberinde karaciğer toksisitesi olduğunu düşündüröl⁽³⁾. Efor dispnesi ve kuru öksürük olduğu zaman periferik kanda eozinofili yoksa bu bulguların ilk planda ilaca bağlı DPAH olduğunu söylemek son derece zordur. Bu durumda enfeksiyon, sarkoidoz, kollajen doku hastalığı, hipersensitivite pnömonezi, IPF gibi diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Hastada interstisyel fibrozis yapabilecek bir ilaç kullanma hikayesi varsa bu durumda ilaca bağlı DPAH düşünölabilir. Nedeni bilinmeyen interstisyel fibrozisi olan hastalardan çok iyi bir ilaç anamnezi alınması gerekir. Özellikle son yıllarda giderek artan bitkisel ilaç kullanımı konusu da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında radyolojik incelemeler, özellikle de YRBT'nin yeri çok önemlidir⁽¹¹⁾.

Histopatolojik bulgular

İlaçlar, interstisyel tutulum yaptıkları zaman granölomdan

Tablo II: İlaçlara bağlı difüz parankimal akciğer hastalıklarında oluşan histopatolojik değişiklikler ve bunların radyolojik paternleri (2 numaralı kaynaktan izin alınarak sadeleştirilmiş ve tercüme edilmiştir).

YRBT bulgusu	İlaç ve oluşturduğu patoloji	Histopatolojik bulgu
Intralobüler kalınlaşma	Kemoterapötikler, amiodaron ve pulmoner ödeme neden olan diğer ilaçlar	İnterstisyel pulmoner ödem, difüz alveoler hasar
Düzgün interlobüler kalınlaşma	Kemoterapötikler, Eozinofili ve akciğer infiltrasyonu yapan ilaçlar, pulmoner ödem yapan ilaçlar	İnterstisyel pulmoner ödem, difüz alveoler hasar, eozinofilik pnömonezi
Düzensiz interlobüler kalınlaşma	Akciğer fibrozisi yapan ilaçlar	Pulmoner fibrozis
Mikronodüler opasite	BCG, metotreksat	Granölom
Makronodüler opasiteler	Amiodaron, bleomisin	Amiodaron pnömonezi,
Buzlu cam görünümü	Hücreyel interstisyel pnömoneziye yol açan ilaçlar	Alveolit
Kenarları belirsiz mozaik akciğer atenuasyonu	Hücreyel interstisyel pnömoneziye yol açan ilaçlar, alveoler hemorajiye yol açan ilaçlar	Hücreyel interstisyel pnömonezi, alveoler hemoraji, kapillerit var veya yok
Keskin sınırlı, düşük atenuasyonlu mozaik patern	Nitrofurantoin, mineral yağlar (Parafin)	Deskuamatif interstisyel pnömonezi, lipoid pnömonezi
Difüz alveoler opasiteler	Pulmoner ödem ve difüz alveoler hasar yapan ilaçlar, alveoler hemoraji ve hücreyel interstisyel pnömonezi	Pulmoner ödem, difüz alveoler hemoraji, yoğun hücreyel infiltrasyon veya difüz alveoler hasar
Pulmoner ödemin negatif görüntüsü	Eozinofili ve pulmoner infiltrasyona yol açan ilaçlar	Eozinofilik pnömonezi
Yama şeklinde yada difüz yoğun opasiteler	Amiodaron	Amiodaron pnömonezi
Bronkovasküler dallanma boyunca olan yamalı opasiteler	Nitrofurantoin ve nilutamid	Organize pnömonezi
Lokalize konsolidasyon	Organize pnömonezi ve eozinofilik infiltrasyona neden olan ilaçlar	Organize pnömonezi ve eozinofilik pnömonezi
Gezici opasiteler	Organize pnömonezi ve eozinofilik infiltrasyona neden olan ilaçlar	Organize pnömonezi ve eozinofilik pnömonezi
Lokalize bal peteği görünümü	Radyasyon tedavisi, amiodaron	Lokalize pulmoner fibrozis ve bal peteği görünümü
Difüz bal peteği görünümü	Kemoterapötikler ve amiodaron	Difüz pulmoner fibrozis ve bal peteği görünümü
Tomurcuklanmış ağaç görüntüsü	İlaç aspirasyonu	Bronşiyolit

difüz alveoler hemorajiye kadar çok çeşitli patolojik görünümlere yol açabilmektedir (Tablo II). Tipik olarak metotreksatin granülom yapması^(12,13), amiodaronun fosfolipid birikimiyle seyreden kendine has pnömonitis görüntüleri tipik tutulumlardır⁽¹⁴⁻²¹⁾.

Radyolojik bulgular

İlaça bağlı difüz parankimal akciğer hastalığının radyolojik görüntüsü çok çeşitli olabilir^(1-5,24-26). Görüntüleme yöntemleri ile ilaca bağlı DPAH'yi enfeksiyonlardan ayırmak da zordur. Opiatlar, aspirin, amiodaron ve tokolitik ilaçlar akut permeabilite artışına bağlı olarak akut non kardiyojenik pulmoner ödem tablosuna yol açabilir⁽³⁾.

Radyolojik olarak, interlobüler kalınlaşma, mikro ve makro nodüller, buzlu cam görünümleri, mozaik görünümü, yaygın alveoler görünümler, yama şeklinde yoğunluk artışları, lokalize konsolidasyon alanları, gezici opasiteler, lokalize yada difüz bal peteği görünümü ve tomurcuklanmış ağaç görünümü "tree in bud" şeklinde olabilir. Genellikle sadece radyolojik bulgulara dayanarak sorumlu olan ilacı tahmin etmek zor olmasına rağmen bazı ilaçların belli radyolojik lezyonlara yol açtığı belirlenmiştir. Tablo II de bazı ilaçların oluşturduğu radyolojik ve histolojik özellikleri özetlenmiştir.

Difüz alveoler hasar olduğunda dağınık buzlu cam görünümleri, nodüller, akciğer ödeminin tersi görüntüsü, lipoid pnömonide lipid dansitesi içeren görünümler, amiodaron pnömonitisinde tipik amiodaron akciğeri görünümleri olabilir (Resim 1). Lipoid pnömoni gibi tipik görünümler dışında yalnız tomografi görüntüleri ile ayırıcı tanı yapma olasılığı düşüktür. Lezyonun varlığının, yaygınlığının belirlenmesinden sonra, benzer bulgulara yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile ilaca bağlı DPAH tanısı konur.



Resim 1: Amiodaron kullanımına bağlı akciğer toksisitesi gelişen hastanın toraks BT görüntüsü.

Tanı

İlaça bağlı DPAH tanısı koymanın en önemli basamağı hastalığın akla gelmesidir. Klinik tablo pek çok başka hastalıkla karışabilmektedir. Bu yüzden hastalığın düşünülmesi ve hastanın halen kullandığı ilaçlar, hatta amiodaron gibi ilaçların yarı ömürleri uzun olduğu için önceden kullanıp bıraktığı ilaçlar ayrıntı olarak sorgulanmalıdır. Bitkisel kaynaklı olduğu iddia edilen zayıflama ilaçlarının da akciğerlere toksik etki gösterebileceği unutulmamalıdır. Şüpheli ilaç varsa o ilacın yapabileceği patolojiler www.pneumotox.com web sitesinden kontrol edilmelidir. İlacın kullanımı ile semptomların başlaması arasında ilişki olmalıdır. İnterstiyel akciğer hastalığı semptom ve bulguları ilaca başlamadan önce olmamalıdır. Bu yüzden hastanın tüm eski ve yeni akciğer grafileri ve bilgisayarlı tomografileri incelenmelidir. İlacın alınması ile interstiyel akciğer hastalığının başlaması arasındaki süre farklı olabilir. Yüksek dozda antikoagülan ilaçlar⁽²²⁾ ve kontrast maddeler⁽²³⁾ kısa süre içinde alveoler hemoraji ve anafilaksi gibi reaksiyonlara neden olabilirken, genel olarak ilacın alınması ile interstiyel hastalığın ortaya çıkması arasında haftalardan yıla kadar değişen latent bir dönem bulunmaktadır^(1,2). Eğer sorumlu ilaç bulunursa ilacın kesilmesi ile interstiyel akciğer hastalığına bağlı semptom ve bulguların tamamen düzelmesi gerekir. İlacı başlayınca semptom ve bulguların yeniden başlaması beklenir. Bununla birlikte ilacın yeniden başlanması etik olarak uygun olmadığı için önerilmemektedir. İlaça bağlı interstiyel akciğer hastalıkları genellikle steroid tedavisine iyi cevap vermektedir.

Bleomisin

Bleomisin genellikle testis tümörü, lenfoma, kaposi sarkomu gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılan anti tümör etkinliği olan bir antibiyotiktir. Bleomisin hidrolaz enzimi akciğer ve deride bulunmadığı için bleomisin buralarda birikerek toksik etki göstermektedir⁽²⁷⁾. Total dozu 400 mg' dan fazla olduğunda akciğer toksisitesi ortaya çıkmaktadır ve bu doz kısıtlayıcı etki olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte 100 mg'dan düşük dozlarda ölümcül fibrozis görülürken 500 mg'dan fazla dozlarda pulmoner toksisite gelişmediği de bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Yaşın 70'den fazla olması, sigara kullanımı, böbrek yetmezliği, toraksa eş zamanlı radyoterapi verilmesi, yüksek akımda oksijen verilmesi ve koloni stimüle edici faktör gibi büyüme faktörlerinin ilaçla birlikte verilmesinin bleomisin toksik etkisini arttırabileceği bildirilmektedir⁽²⁸⁾. Sıklıkla bronşiyolitits obliterans organize pnömoni, eozinofilik pnömoni, pulmoner fibrozisle sonuçlanan interstiyel pnömoni şeklinde toksik yan etkileri

görülmektedir. Bleomisin kullanan hastaların kullanılan tanı yöntemine göre değişen sıklıkta olmak üzere %46'ya varan oranlarda pulmoner fibrozis ve %3 oranında ölüm görülebilmektedir^(28,29). Tedavide en önemli aşama korunmadır. İlacın etkili olan en düşük dozunun kullanılması akciğer toksisitesini azaltacaktır. Hayvan deneylerinde çok sayıda antioksidan maddeyle yapılan çalışmalarda fibrozis gelişmesinin önlenebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu maddelerin insanlarda kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir. Öte yandan hayvan deneylerinde verilen ilaçların bleomisin anti tümör etkisini azaltıp azaltmadığı belli değildir. Bleomisin pnömonisinde en etkin ilaç yüksek doz steroid tedavisidir. Bu tedavinin daha çok BOOP ve eozinofilik pnömonide etkili olduğu fibrozisde etkinliğinin diğerleri kadar iyi olmadığı bildirilmektedir⁽²⁸⁾.

Metotreksat

Metotreksatın hem malignitelere kullanılan yüksek dozu hemde romatoid artritte kullanılan düşük dozu akciğerler için toksiktir. Mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar folat eksikliğine bağlı olarak bazıları hipersensitivite reaksiyonu olduğunu bildirmektedir. Biyopside küçük granülomların görülmesi, dokuda eozinofil artışı, lenfosit infiltrasyonu, BAL'da CD4/CD8 oranının korunması ve steroidle iyi cevap vermesi alerjik kökenli olabileceğini düşündürmektedir⁽³⁰⁾. Hipersensitivite pnömonisi veya subakut sellüler interstisyel pnömoni akciğer fibrozisine yol açabilir^(30,31). Düşük dozda uzun süre kullanıma bağlı fırsatçı akciğer enfeksiyonları; en sık da *Pneumocystis carinii* pnömonisi görülmektedir⁽³²⁾. Akciğer grafisinde yaygın iki taraflı alveoler opasiteler izlenmektedir⁽³²⁾. Benzer bulgular romatoid artritte de görülebileceği için ayırıcı tanı zordur. İlacın kesilmesi ile çoğu zaman lezyonlar geriler. Bununla birlikte ciddi yada dirençli olgularda steroid tedavisi verilmelidir.

Amiodaron

Yoğun hücre içi fosfolipaz birikimine neden olan bir fosfolipaz inhibitördür. İlacı alanların %10-15'inde akciğer toksitesi gelişir ve bunların %10-20'sinde solunum yetmezliği ve ölüm gelişebilir^(33,34). Hem pnömonitis hemde fibrozis gelişebilir. Genellikle daha önceden akciğer hastalığı olan ve ilacı günde 400 mg'dan daha fazla alan hastalarda toksik etkileri ortaya çıkar. Hücrede fosfolipaz birikim, kalsiyum iyon kanallarının bozulması, serbest oksijen radikalleri ve amiodaron aril radikallerinin oluşması gibi mekanizmalarla oluştuğu öne sürülmektedir. Makrofajlar içinde lameller inklüzyon cisimleri şeklinde fosfolipid birikimleri ilacı alan ve

akciğer toksitesi klinik olarak ortaya çıkmayan hastalarda da görüldüğü için açık akciğer biyopsisi ile bile tanı koymak güçtür. Tomografide yüksek yoğunluk alanı içeren bölgelerin görülmesi tanıya yardımcı olur. Tedavide ilacın mümkünse kesilmesi yada başka antiaritmik ilaçla değiştirilmesi, gereğinde steroid tedavisi başlanması planlanmalıdır. İlacın yarı ömrünün uzun olması nedeniyle uzun süreli tedavi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Camus P, Bonniaud P, Panton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Chest Med* 2004; 25: 479- 519
2. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher PI. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301- 26.
3. Zitnik RJ. Drug induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: McGraw-Hill Companies, 1998; 1017- 33.
4. <http://www.pneumotox.com/>
5. Güven SF, Şipit T. İlaçlara bağlı interstiyel akciğer hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (eds). *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara: Mesut Matbacılık, 2004; 245- 264.
6. Yıldırım Z, Turkoz Y, Kotuk M, Armutcu F, Gurel A, Iraz M, Ozen S, Aydogdu I, Akyol O. Effects of aminoguanidine and antioxidant erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Nitric Oxide* 2004; 11: 156- 65.
7. Sogut S, Ozyurt H, Armutcu F, Kart L, Iraz M, Akyol O, Ozen S, Kaplan S, Temel I, Yıldırım Z. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *European Journal of Pharmacology* 2004; 494: 213- 220.
8. Ozyurt H, Sogut S, Yıldırım Z, Kart L, Iraz M, Armutcu F, Temel I, Ozen S, Uzun A, Akyol O. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester (cape) on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 65- 75.
9. Yıldırım Z, Kotuk M, Iraz M, Kuku I, Ulu R, Armutcu F, Ozen S. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oral sulfhydryl containing antioxidants in rats: Erdosteine and N-acetylcysteine. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutic* 2005; 18:367- 73.
10. Lee-Chiong T Jr, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. 2004; 25: 95- 104.
11. Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. 2002; 57: 292- 9.
12. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JPI. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;

- 18: 243- 52
13. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373- 81
 14. Camus P, Kudch S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. 2004; 91 Suppl 2: S18-23.
 15. Camus P, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. 2004; 25: 65- 75.
 16. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus P. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. 1992; 102: 1005- 12.
 17. Iskandar S B, Abi-Saleh B, Keith R L, Byrd R P, Jr., Roy T M. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *Southern Medical Journal* 2006; 99: 383- 7
 18. Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar H L. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72: 1760- 76.
 19. Liverani E, Armuzzi A, Mormile F, Anti M, Gasbarrini G, Gentiloni N. Amiodarone-induced adult respiratory distress syndrome after nonthoracotomy subcutaneous defibrillator implantation. *Journal of Internal Medicine* 2001; 249: 565- 6.
 20. Chuang C L, Chern M S, Chang S C. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *American Journal of the Medical Sciences* 2000; 320: 64- 8.
 21. Cox G, Johnson J, Kinnear W J M, Johnston I D A. Amiodarone and the lung: wide variations in clinical practice. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 1130- 1.
 22. Barnett V T, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest* 1992; 102: 1301- 2.
 23. Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material - Anaphylactoid events in radiology. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 1999; 17: 469- 96.
 24. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, giron W, senac JP. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings, *Eur Radiol.* 2001; 11: 1697- 703.
 25. Butler S, Smathers RL. Computed tomography of amiodarone pulmonary toxicity. 1985;9: 375- 6.
 26. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients, *Radiology.* 2002; 224: 852- 60.
 27. Gran E, Real E, Alvarez A, Pastor E, Vinuales A, Roca M J. Severe lung toxicity induced by low dose bleomycin in Hodgkin's disease. A possible role of bleomycin hydrolase gene. *British Journal of Haematology* 1998; 102: 119
 28. Sleijfer S. Bleomycin pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617- 24
 29. Real E, Roca M J, Vinuales A, Pastor E, Grau E. Life threatening lung toxicity induced by low doses of bleomycin in a patient with Hodgkin's disease. *Haematologica* 1999; 84: 667- 8
 30. Imokawa S, Colby TV, Leslie K O, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373- 81
 31. Cottin V, Tébib W, Massonnet BM, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate, *Chest.* 1996; 109: 933- 38
 32. Kane G C, Troshinsky M B, Peters S P, Israel H L. Pneumocystis carinii pneumonia associated with weekly methotrexate: cumulative dose of methotrexate and low CD4 cell count may predict this complication. *Respir Med* 1993; 87: 153- 5.
 33. Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar H L. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72: 1760- 1.
 34. Massey TE, Leeder RG, Rafeiro E, Brien JF. Mechanisms in the pathogenesis of amiodarone-induced pulmonary toxicity, *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1675- 85.