

İlaçlarla İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Drug-Induced Interstitial Lung Diseases

Dr. Abdurrahman ŞENYİÇİT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları sık görülen iatrojenik hastalıklardır. Klinik prezentasyonları hafif-ağır olabileceği gibi fatal seyredebilir. İlaçlara bağlı akciğer hasarı çeşitli sitotoksik ve nonsitotoksik ilaçlara bağlı gittikçe daha fazla görülen akut ve kronik akciğer hastalıklarına neden olmaktadır. İlaçlara bağlı akciğer toksisitesinin en sık görülen formu ilaçlara bağlı akciğer hastalığıdır (İBAH). İlaçların oral ve parenteral kullanımı İBAH'a en sık sebep olan kullanım şekli olarak bildirilmesine karşın nebul ve intratekal uygulanımı da buna sebep olabilir.

Anahtar Kelimeler: İlaçlar, pulmoner hastalıklar

SUMMARY

Drug-induced adverse respiratory disorders are common iatrogenic illnesses. Their clinical presentation may be mild to severe and even fatal. Drug-induced lung injury, an increasingly common cause of both acute and chronic lung disease, is caused by numerous cytotoxic and noncytotoxic drugs. The most common form of drug-induced lung toxicity is drug-induced interstitial lung disease (DILD). Oral and parenteral routes of drug administration are most frequently cited as causing DILD; however, nebulized and intrathecal administration have also been implicated.

Key Words: Drugs, pulmonary diseases

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİÇİT
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

e-posta: drasenyigit@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.030

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 394-401

GİRİŞ

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları (İBAH), tedavi amaçlı olarak kullanılan maddelerin solunum sistemi üzerinde oluşturduğu hasar ve yan etkilerdir⁽¹⁾. Literatürde İBAH üzerine ilk kaynak 1880 yılına aittir. Günümüze kadar gittikçe artan miktarda vakalar bildirilmesine karşın çalışmaların çoğu kemoterapötik ajanların akciğerler üzerindeki etkilerine bağlıdır. Ancak İBAH sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili ilk yayınlarda ABD’de bildirilen ilaç yan etkilerinin % 5’inin akciğerler ile ilgili yan etkiler olduğu bildirilmiştir.

Çok sayıda ilacın akciğerler üzerine yan etkileri vardır. Oluşan klinik hafif, orta veya ağır olabileceği gibi bazen fatal seyredebilir⁽²⁾. Günümüzde 700 civarında ilacın buna sebep olduğu ancak en fazla kemoterapötik ilaçların buna sebep olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların listesine www.pneumotox.com web sayfasından ulaşılabilmektedir^(3, 4).

Epidemiyoloji: ABD’de yıllık yaklaşık 2 milyon ilaç reaksiyonu 100.000 ölüm bildirilmektedir. Yine İngiltere’de advers, ilaç reaksiyonlarına bağlı yıllık 250.000 hospitalizasyon bildirilmektedir. Yine bir İsveç çalışmasında advers ilaç reaksiyonlarının 7. ölüm sebebi olduğu bildirilmiştir. Ancak İBAH’ın tam sıklığı bilinmemesine karşın rakamların bildirilenlerden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. İnterstiyel akciğer hastalıklarının tam insidansı bilinmiyor ise de bunların %2-3’ünün ilaçlara bağlı olduğu kabul edilmektedir⁽⁵⁾. İBAH’ın %70 kadarını interstiyel akciğer hastalığı oluşturmaktadır^(3, 4, 6).

Klinik: İBAH’da klinik semptomlar genellikle benzerdir. Ancak bazen benign infiltratlarla karakterize olmasına karşın bazen de akut respiratuar distres sendromuna yol açabilir⁽⁷⁾. Yakınmalar akut, subakut veya kronik olabilir. İlaç kullananlarda yeni ve ilerleyici solunum yakınması olan her hastada ilaç reaksiyonları düşünülmelidir⁽⁶⁾. Ateş, kırgınlık, nonproduktif öksürük ve dispne genellikle mevcuttur. Bazı olgularda hipoksi gelişir⁽²⁾. Çoğu olguda solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ve DLCO’da azalma vardır^(2, 7).

Risk Faktörleri: İBAH’ın oluşumunda bildirilen bazı risk faktörleri şunlardır⁽⁵⁾:

- Yaş: İleri yaş ve çocukluk dönemlerinde İBAH daha fazla görülür.
- Birlikte alınan ilaç ve tedavi etkileşimleri: Örneğin cisplatin ve bleomycinin birlikte verilmesi durumunda toksisite artabilir.

- Cinsiyet
- Genetik yatkınlık
- Bazal akciğer işlevleri
- Altta yatan hastalık
- Çevresel faktörler
- İlacın aktivasyon ve detoksifikasyonu
- Doz
- Radyasyon

Patogenez:

İBAH oluşumunda toksik ve immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır^(5, 7). Toksikiteye bağlı olanlarda reaksiyon doza bağımlı olarak izlenir (amiodaron, bleomisin, siklofosfamid gibi). Ancak immünolojik mekanizmalarla gelişenler ise dozdan bağımsız oluşur⁽⁸⁾.

İBAH başlıca 3 şekilde ortaya çıkmaktadır:

- 1) Kronik diffüz akciğer hastalığı,
- 2) Akut akciğer hasarı ve
- 3) Vasküler hastalıklar.

Bu 3 tablo çoğu zaman iç içe geçmiş durumdadır. İBAH’ın etkileri sıklıkla akciğer parankiminde olmak üzere plevrada, hava yollarında, pulmoner vasküler sistemde, nöromusküler sistemde ve mediastende görülebilir. Bunlar nonkardiyojenik pulmoner ödem, hipersensitivite pnömonitisi, organize pnömoni, pulmoner hipertansiyon, interstiyel pnömoni, plevral efüzyonlar, diffüz alveoler hasar, eozinofilik pnömoni, pulmoner hemoraji, granümatöz pnömonitis ve mediastinal lenfadenopati vb. içeren geniş bir spektrumdur⁽⁹⁾.

İBAH fizyopatolojisi

Bazı ilaçlar akciğerlerde endotel hücreleri üzerinde direkt toksik etkiye sahiptir. Böylece kan bariyeri bozulur ve proteinler önce interstisyuma sonra da alveollere geçer. Proteinler burada kompleksler oluşturur ve sonuçta hyalen membranlar oluşur. Ayrıca eksuda vafında sıvıda alveollere geçerek hipoksi oluşturur. Bu dönemde maruziyet devam ederse organize pnömoniye gidiş olur. Yine bazı ilaçlar immün kompleksler oluşturur (ya immünojenik mekanizmalarla veya haptent rolü oynayarak). Bu olgularda nonspesifik interstiyel pnömoni (NSIP) veya lenfositik interstiyel pnömoni (LIP) paternleri oluşur⁽¹⁾.

Ancak İBAH’da tüm interstiyel paternlerin oluşabileceği de unutulmamalıdır⁽¹⁰⁾.

İBAH’DA histolojik paternler

İBAH’da farklı histolojik paternler izlenebilir. Birçok ilaç kullanımında benzer histolojik paternler izlene-

bildiği gibi birden fazla paterni aynı ilaca bağlı görmek mümkündür. Ancak tüm bu paternler nonspesifiktir ve kollajen doku hastalıkları veya idiyopatik interstiyel akciğer hastalıklarını taklit edebilir⁽⁷⁾. Tablo 1'de İBAH histolojik paternleri görülmektedir^(8,9).

İlk grupta yer alan interstiyel patern en sık görülen formdur. Bu hastalıklarda görülen radyolojik bulgulara benzer görünüm saptanır. Bu tabloyu oluşturan ilaçlar içinde amiodaron, altın, busulfan, kinidin, klorambusil, kokain, siklofosamid, metotreksat, fenitoin vb. sayılabilir^(9,11). Yine bu grupta yer alan diffüz alveoler hasar ARDS tablosu olarak klinisyenin karşısına çıkabilir. Özellikle amiodaron, amitriptilin, azatioprin, bleomisin, busulfan, eroin, erlotinib, gefitinib, kokain, IV immunglobulinler bu tabloyu oluşturabilir^(9,12). Bu grupta yer alan organize pnömoniler (eski adı ile bronşiolitis obliterans organize pnömoni -BOOP-) hava boşluklarını dolduran organize tıkaçlarla karakterizedir. İdiyopatik olanına kriptojenik organize pnömoni denir⁽¹³⁾. İlaç kullanımı dahil herhangi bir sebebin saptanmadığı durumlarda kriptojenik organize pnömoni olarak sınıflandırılır. Sorumlu ilaçlar; amiodaron, bleomisin, kokain, siklofosamid, lökovorin, kromolin sodyum, penisilamin, fenitoin vb. sayılabilir^(9,11). Yine özellikle romatoid artrit nede niyle D-penisilamin ve 5-aminosalisilik asit kullanan kadın hastalar ile inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit BOOP ile ilişkili bulunmuştur. Ancak romatoid artrit ile inflamatuvar barsak hastalıkları da akciğerlerde BOOP yaptığından bunun primer nedene mi yoksa ilaçlara bağlı mı olduğunu ayırt etmek kolay değildir. BOOP klinik tablosunun ortaya çıkması ilk 2 haftadan 3 yıla kadar uzayabilir ve genellikle progresiftir. Hastalarda genellikle ilerleyici dispne, öksürük, ateş ve hırıltılı solunum vardır. Çekilen akciğer grafisinde bilateral yama tarzında, asimetrik ve gezici yer değiştiren opasiteler saptanır^(8,14).

İkinci grupta yer alan pulmoner eozinofili ilaç reaksiyonlarında görülebilen ve periferik eozinofilinin de eşlik ettiği (her zaman olmayabilir) bir paterndir. En sık sorumlu tutulan ilaçlar nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), asetaminofen, ampisilin, bleomisin, kaptopril, kokain, hidralazin, nitrofurantoin, penisilin, prokarbazin, propranolol, streptomisin, sulfasalazin, tetrasiklin vb.'dir^(9,12,15). Yine bu grupta yer alan pulmoner ödemin tanınması da önemlidir. Genelde klinik bulgular tanı için yeterli olup nadiren biyopsiye gerek duyulur. Nonkardiyojenik pulmoner ödemden sorumlu olan bazı ilaçlar albuterol, aspirin, klordiazepoxide, kokain, kodein, eroin, haloperidol, hidroklorotiazid, magnezyum sülfat, nifedipin, penisilin, salbutamol, radokontrast ilaçlar, salisilat, sulin-dak, lidokain vb. 'dir^(9,11,12). Bu gruptaki pulmoner hemoraji alveoler boşlukların kan ve hemosiderin yüklü

Tablo 1. İBAH histolojik paternleri.

1. İnterstiyel patern
a. Diffüz alveoler hasar
b. Organize pnömoni
c. Usual interstiyel pnömoni benzeri patern
d. Diffüz sellüler interstiyel infiltratlar-granülomlar
e. Nonspesifik interstiyel pnömoni
f. Lenfositik interstiyel pnömoni
g. Hipersensitivite pnömonitisi
h. Metastatik kalsifikasyon
i. Bronşiolit
j. Bronşektazi
2. Alveoler patern
a. Nonkardiyojenik pulmoner ödem
b. Alveoler hemoraji
c. Alveoler proteinozis benzeri reaksiyon
d. Akut veya kronik eozinofilik pnömoni
e. Panasiner amfizem veya büllöz hastalıklar
3. Vasküler patern
a. Yabancı cisim dev hücre reaksiyonu (IV ilaç kullanımına bağlı)
b. Küçük damar vaskülit
c. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
d. Pulmoner veno oklüziv hastalıklar
e. Pulmoner tromboembolizm
4. Plevral patern
a. Plörit
b. Plevral efüzyon
c. Pnömotoraks
d. Hemotoraks

makrofajlarla dolması ile karakterize olup amfoterisin-B, amiodaron, atanersept, kokain, siklofosamid, haloperidol, hidralazin, mitomisin, antikoagülan ve trombolitik ajanlar gibi farklı yaklaşık 80 ilaca bağlı görülebilir^(6,9,11). İlaç karşı oluşan immün reaksiyon, alveolokapiller bazal membranda hasarlanma ve ilaca bağlı koagülasyon sisteminde bozukluk bu konuda öne sürülen 3 temel mekanizmadır^(8,16,17). Otoantikorlar (ANCA) bu durumda yüksek titrede bulunur⁽⁸⁾.

Üçüncü grupta yer alan vaskülit genellikle küçük çaplı arterleri tutan vaskülitlerdir. Lökotrien reseptör antagonistlerine bağlı vaskülitler bildirilmiştir^(9,18). Yine

mitomisin ve kombine kemoterapi ilaçlarına bağlı vasküler trombozlar bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bu grupta yer alan pulmoner hipertansiyon bazen ölümcül olabilmektedir. Mitomisin, aminorex, fenfluramin ve metamfetamin gibi ilaçların yanı sıra kokain gibi maddelerde pulmoner vazokonstriksiyona neden olabilir. Literatürde yaklaşık 36 ilaç pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir^(11, 19, 20). Mekanizmasında serotonin artışı (pulmoner arter düz kas hücreleri için büyüme faktörüdür) suçlanmıştır^(19, 20). European Respiratory Society/European Society of Cardiology pulmoner arteriyel hipertansiyon yapan ilaçları 4 kategoriye ayırmıştır⁽²¹⁾:

- 1) Definite: aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine veya benfluorex
- 2) Possible: cocaine, phenylpropanolamine, chemotherapeutic agents veya selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)
- 3) Likely: amphetamines/methamphetamines veya L-tryptophan
- 4) Unlikely: cigarette smoking, oral contraceptives veya oestrogens.

Yine özellikle pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılan tirozin kinaz inhibitör grubuna ait dasatinibin kendisi de pulmoner hipertansiyona yol açmaktadır^(8, 22). Akciğerlerde granümatöz lezyonların en sık sebepleri genellikle mikobakteriyel veya fungal enfeksiyonlardır. Nekroz varlığı sıklıkla enfeksiyonu düşündürür. Asebutol, kokain, fenoksimetilpenisilin, metotreksat, nitrofurantoin, prokarbazin, sirolimusun yanı sıra mesane kanserinde kullanılan BCG'de akciğerlerde granülom oluşumuna neden olabilir^(9, 11). Bu grupta yer alan pulmoner tromboembolizme yol açan birçok ilaç vardır. Oral kontraseptifler, östrojen, klozapin ve darbepoetin başta olmak üzere yaklaşık 38 ilaç PTE yapabilir. Yine bu gruptaki pulmoner venoöklüziv hastalık pulmoner ven/venüllerin organize trombus ve/veya endoluminal fibrozis ile daralmasıyla karakterizedir. Buna yol açan 9 ilaç (karmustin, bleomisin, mitomisin, busulfan vb.) bildirilmiştir^(8, 13, 22).

Plevral hastalıklara neden olan yaklaşık 40 ilaç içinde asiklovir, amiodaron, nitrofurantoin, itrakonazol, mitomisin minoksidil vs sayılabilir. Yine klorpromazin, izoniazid, meselamin, metildopa, penisilamin ve kinidin plevral efüzyonun eşlik ettiği veya etmediği lupus benzeri plöroperikardite neden olabilir⁽⁹⁾. İlaça bağlı lupus (antinükleer ve antihiston antikor pozitif) iatrojenik plevral efüzyonun en sık nedenidir. İlaça bağlı lupus olgularının %50'sinden fazlasında akciğer veya plevra tutulumu olması spontan gelişen lupus eritematozostan başlıca farkını oluşturur. Az bir doz uygulanması bile lupus eritematozus oluşu-

mu için yeterli olmakta ve ilaç kullanım öyküsü son 3 aydan 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Tedavinin kesilmesi ile birlikte plevral sıvı birkaç gün veya birkaç ay içinde gerilemektedir. Propiltiourasil, sülfasazalin, izoretinoid ve dantrolen gibi ilaçlar eozinofilik plevral efüzyona yol açabilir. Pnömotoraks bleomisin veya trimipramin kullanan hastalarda oluşabilir. *P. jirovecii* pnömonisi geçiren ve inhale pentamidin profilaksisi uygulanan AIDS'li hastalarda da gözlemlenebilir. Oral antikoagülan olan warfarin kullanan olgularda hemotoraks görülebilir. Özgeçmişinde asbest maruziyeti olanlarda bromokriptin kullanımında bunun sinerjistik etkisi ile plevral fibrozis oluşabilir⁽⁸⁾.

Bu histolojik paternler dışında

1. Hava yolları etkilenimi oluşturan ve özellikle astımlılarda bu etkiyi oluşturan 2 ilaç asetil salisilik asit ve beta blokerlerdir. ACE inhibitörleri öksürük oluşturabilir. Ayrıca analjezik intoleransı asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaçların alımından sonra birkaç saat içinde gelişebilen bronkospazm, anafaktik şok, ürtiker veya rinit semptomlarından oluşan bir klinik tablodur. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber prostaglandin metabolizması ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur.
2. Mediastinal tutulum: Antimigren bir ilaç olan metiserjid mediastinal ve retroperitoneal fibrozise yol açabilir. Steroid tedavisi ile mediastinal lipomatozis oluşabilir. Bleomisin, karbamazepin, penisilin, fenitoin vs kullananlarda hiler veya mediastinal büyümüş lenf nodları gözlemlenebilir.
3. Nöromusküler tutulum: Myastenia gravis hastalarında IV aminoglikozid uygulanması sonrası akut solunum yetmezliğine yol açan solunum kas paralizisi oluşabilir. Uygulanan neostigmin ile tablo geri dönebilirse de bazen mekanik ventilasyon uygulanması gerekebilir^(8, 23).

Radyolojik Bulgular:

Akciğer radyogramları radyolojik tanıda ilk başvuru olan görüntülenme yöntemleri olmakla beraber tanıda yeri sınırlıdır. Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), parankimal değişikliklerin varlığı ve dağılımını detaylı göstermede, ayırıcı tanıda ve tedaviye yanıtı belirlemede son derece yararlıdır. Ancak spesifik tanıyı koymada yetersizdir⁽¹³⁾. Genellikle bu olgularda yaygın/yama tarzında konsolidasyonlar ve/veya intralobüler retiküler opasite ve septal kalınlaşmaların eşlik ettiği veya etmediği buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir⁽¹⁰⁾.

İBAH'da oluşan radyolojik görünümeler:

1. Yaygın alveoler hasar: İBAH'ın en ağır formudur⁽¹⁰⁾. Akciğer grafilerinde orta ve alt zonlarda yama tarzında opasiteler mevcuttur. YÇBT'de eksudatif fazda bilateral, yama tarzında buzlu cam alanları saptanır. Maruziyet devam ederse fibrozise ilerler. İlaç kullanımının yanı sıra enfeksiyon, travma, aspirasyon, inhalasyon yaralanmaları, kollajen doku hastalıkları, akut interstisyel pnömoniler de bu tabloya sebep olabilir.
2. Alveoler kanama: Akciğer grafisinde bilateral homojen/heterojen iç yapı özelliğinde opasiteler, YÇBT'de yama tarzında/yaygın buzlu cam alanları görülür; buzlu cam alanlarına eşlik eden intralobüler-interlobüler septal kalınlaşma ile karakterize "Arnavut kaldırımı" görünümü de izlenebilir.
3. NSIP: İlaçlara bağlı kronik interstisyel pnömonilerin tüm formları görülebilir de en sık NSIP izlenir. Görüntü diğer NSIP sebepleri ile aynıdır. Akciğer grafisinde yaygın ve heterojen iç yapı özelliğinde opasiteler gözlenir. YÇBT'de erken dönemde yama tarzında/yaygın buzlu cam alanları, sonrasında retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği akciğerler ile seyreden fibrozis görülür⁽¹⁰⁾.
4. Organize pnömoni (OP): Özellikle respiratuar bronşitler ve alveoler duktuslar tutulur⁽²⁾. Distal hava yollarında lipid yüklü makrofajlar ile birlikte ayrıca immatür fibroblastların oluşturduğu fokal plaklar (masson cisimcikleri) saptanır⁽²⁴⁾. Akciğer grafisinde tipik olarak periferik yerleşimli, yama tarzında pulmoner opasiteler gözlenir. BT'de en sık bulgu asimetrik-bilateral dağılım gösteren, üst ve alt akciğer kesimlerini eşit olarak tutan, subplevral ve peribronşial alanlarda yerleşme eğiliminde kötü sınırlı ve nodüler konfigürasyonlu konsolide alanlardır. Buzlu cam alanları, tomurcuklanan ağaç görünümleri, bronşial genişlemeler, septal kalınlaşma, enfeksiyon veya neoplaziyi andıran soliter/multipl parankimal nodül'de organize pnömonide izlenebilir^(2, 13, 25, 26). OP özellikle düşük doz MTX alan RA'lı hastalarda saptanır. Ayırımında özellikle Pneumocystis jirovecii pnömonisi düşünülmelidir. İkisi arasında net ayırım çok zor ise de KL-6, beta- D-glucan ve mikrobiyolojik testler yararlı olabilir⁽¹⁰⁾.
5. Eozinofilik pnömoni: Akciğer grafisinde periferik yerleşme eğilimi gösteren homojen opasiteler mevcuttur. BT bulguları organize pnömonidekilerine benzer. Akciğer üst-orta ke-

simlerinde periferik yerleşimli, buzlu cam/konsolide alanlar en sık izlenen bulgulardır. Buzlu cam alanını çevreleyen konsolidasyon olarak tanımlanan ters halo bulgusu, küçük nodüller, septal kalınlaşma ve retiküler dansitelerde izlenebilir. En sık izlenen eozinofilik pnömoni nedenlerinden biri ilaç reaksiyonudur.

6. Hipersensitivite pnömonisi: BT'de yaygın bilateral buzlu cam alanları ve/veya küçük, kötü sınırlı sentrilobüler nodüller izlenir^(13, 25, 26).
7. Nonkardiyojenik pulmoner ödem: BT'de hemen hemen bütün hastalarda bilateral yaygın alveoler veya alveoler-interstisyel infiltrasyonlar izlenir⁽⁸⁾. Nedeni tam olarak bilinmese de artmış alveoler kapiller membran geçirgenliğine bağlı geliştiği düşünülmektedir.
8. Pulmoner venookluziv hastalık: Akciğer grafisinde bilateral dağınık yerleşimli ve yama tarzında infiltrasyon alanları, pulmoner arterlerde genişleme ve Kerley-B çizgileri izlenir. BT'de buzlu cam dansiteleri veya konsolidasyon alanları, multipl küçük parankimal nodüller, interlobüler septal kalınlaşma ve plevral sıvı gözlenir^(13, 25, 26).
9. Sınıflandırılmayan paternler: Yukarıdaki hiçbir görüntüye benzemeyen görüntüler saptanabilir⁽¹⁰⁾.

Tanı:

Tanı çoğu zaman benzer patolojilere sebep olan diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Hastalık ilaç kullanımından sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkabileceği gibi bazen de ilacın yıllarca kullanılmasından sonra ortaya çıkar⁽⁷⁾. Tanıda ayrıntılı bir öykü yanında, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, solunum fonksiyon testleri ve gerektiğinde bronkoskopi, biyopsi gibi invaziv girişimler yapılmalıdır. Ayrıca ekokardiyografi, balgam gram boyama, balgam kültürü ile vaskülit ve konnektif doku hastalıkları tanısında gerekli immünolojik belirteçler araştırılabilir. İlaç kullananlarda yeni ve ilerleyici solunum yakınması olan her hastada ilaç reaksiyonları muhakkak düşünülmelidir.

Hastanın en sık saptanan yakınması öksürüktür. Semptomlar öksürük şeklinde başlayıp akut solunum yetmezliğine kadar değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Yakınmalar akut, subakut veya kronik seyirli olabilir. Hastanın ağırlığına göre klinik değişkendir. Örneğin, anjiotensin konverting enzim inhibitörü kullananlarda öksürük ön planda iken pulmoner hemoraji olgularında hemoptiziyle birlikte dispne, hipoksemi ve akut anemi görülür⁽⁶⁾.

Tablo 2. İBAH'da tanı kriterleri.

1. İlaç kullanımının doğrulanması (dozu?, kullanım süresi?)
2. Primer ve sekonder akciğer hastalıklarının dışlanması
3. Yeterli latent periyot
4. İlacın bırakılması ile belirtilerin düzelmesi, yeniden verilmesi ile nöks
5. Tek ilaç kullanımı? Birlikte aldığı ilaçlar?
6. Spesifik ilaç kullanımına bağlı reaksiyon paterni?
7. İlaç reaksiyonunun kesinlik derecesi (kesin, muhtemel mümkün)

İBAH'da bazı tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2)⁽¹⁵⁾.

Detaylı bir klinik ve ilaç anamnezi İBAH'ın tanısında veya dışlanmasında önemlidir. Hastanın halen kullandığı veya daha önce kullandığı ilaçlar yanında göz ve burun damlaları, vitaminler gibi reçetesiz alınabilen ilaçlar da sorgulanmalıdır. Bazı ilaçların akciğerdeki etkileri hızla gelişirken bazılarının etkileri yıllar sonra ortaya çıkar.

Ayrıntılı tanıda özellikle akciğer infeksiyonları, kardiyojenik pulmoner ödem, kollajen vasküler hastalıklar vb. sistemik hastalıkların akciğer tutulumları yanı sıra malignite de düşünülmelidir⁽⁹⁾.

Yine ilacın kesilmesi ile bulguların gerilemesi de tanıda yardımcıdır⁽⁶⁾.

Bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj: Pnömonitin varlığını belirlemede lenfanjitis karsinomatosa, vaskülit, alveoler hemoraji veya infeksiyöz ajana bağlı pnömoni ayırımında önemlidir⁽²⁷⁾. Ancak bildirilen vakaların % 10'undan azı histopatolojik verileri içermektedir. HP'de BAL'da lenfositoz, düşük CD4/CD8 oranı ve nadiren nötrofillerde artış saptanırken kemoterapötik ajanlara bağlı sitotoksik pnömonitiste tipik nötrofil hakimiyeti ve EP'de ise eozinofili vardır. Ancak nadiren de olsa BAL'da bazı tipik bulgular saptanabilir. Örneğin, amiodaron bağlı İBAH'da BAL'da alveoler makrofajlarda köpüksü intrasitoplazmik değişiklikler saptanır. Ancak genellikle BAL bulguları İBAH'ta tanı koydurucu değildir⁽⁵⁾.

Transbronşial biyopsiler tanıda çoğu zaman faydalı olmadığından açık akciğer biyopsisi yapmak gerekirse de az sayıda ilacın spesifik histolojik reaksiyona neden olduğu unutulmamalıdır⁽²⁸⁾.

İBAH'da kullanılacak bazı testler de vardır. İlaç lenfosit stimülasyon testi (İLST) ve lökosit migrasyon testleri ile flow sitometri en sık kullanılan testlerdir.

İLST ve LMT gibi testler sadece duyarlılaşmanın olduğunu (ilaca duyarlı lenfosit varlığını) gösterir ancak duyarlılaşmanın semptomlara yol açıp açmadığını göstermez⁽⁶⁾. İlaç provokasyon testleri (İPT) ise sadece duyarlılığın geliştiğini göstermekte kalmayıp klinik belirtilerinin de belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Ama İBAH'da İPT'nin genellikle irreversibl değişikliklere yol açabileceği, bu nedenle etik olmadığı bildirilmektedir^(6, 10). Yine KL-6, SP-A, SP-D ve ADAM8 değerlerinin de İBAH'ta artabileceği bildirilmiştir^(27, 29).

PET-CT'nin semptom ve radyolojik bulgular başlangıçtan pozitif olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Tedavi: İBAH'ın tedavisi öncelikle sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ve semptomlara yönelik tedavi verilmesidir. İlaç kullanımına bağlı ortaya çıkan klinik tablolar genellikle 24-48 saat sonra kaybolur. Buna karşılık daha sinsi seyreden, uzun sürede ortaya çıkan İBAH'da klinik tablonun gerilemesi daha uzun zamanda olup tam iyileşme mümkün olmayabilir^(5, 30). Genellikle İBAH'a neden olan ilaç bir daha verilmez. Bunun bir istisnası akut promyelositik lösemide kullanılan all-trans retinoik asitin (ATRA) neden olduğu ATRA sendromudur. Bu tablo respiratuar distres, interstisyel pulmoner infiltrasyonlar, plöro-perikardiyal efüzyonlar, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Sendrom başladığında Dexametazon 2x10 mg başlanmalı, 4 gün süreyle veya semptomlar gerileyinceye kadar devam etmelidir. ATRA sendromun başlangıcında kesilmeli ancak akut bulgular kaybolduğunda tekrar başlanmalıdır. Ancak şiddetli solunum yetmezliği durumunda ilaç bir daha verilmez. Amiodaron gibi yağ dokusunda biriken İBAH'da ilacın 45 günlük yarılanma ömrü nedeniyle bu ilaç kesilse bile İBAH progresif seyredebilir. Bu durumda tedaviye 40-60 mg/gün sistemik kortikosteroid (KS) eklenmeli ve 2-6 ay gibi uzun sürede tedricen azaltılarak kesilmelidir. KS dozu azaltıldığında progresyon saptandığında tekrar kontrol sağlayıcı KS dozuna çıkılmalıdır. Yağ kütlesi fazla olan hastalarda tedavi 1 yıla uzatılabilmektedir. Diğer İBAH olgularında da bazen KS verilmesi gerekmektedir. Gözlemsel çalışmalarda ağır solunum yetmezliğinin geliştiği İBAH olgularında KS tedavisinin hızlı klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca İBAH başlangıcı akut veya subakut olan vakalarda (istirahatte dispne varlığı, oksijen saturasyonunun % 90'ın altına düşmesi veya bazal değere göre 4 birim azalması veya klinik tabloda kötüleşme durumu) sistemik KS önerilmektedir. Özellikle akciğer biyopsisi alınıp NSIP, organize pnömoni veya eozinofilik pnömoni saptanan olgularda -ki bunlarda klinik genellikle akut veya subakut seyirlidir- KS tedavisine daha iyi yanıt alınır. Dolayısıyla

sorumlu ilaç kesildiğinde klinik tablosu düzelen veya stabil seyreden olgulara KS verilmemeli, buna rağmen kliniği düzelmeyen veya daha da kötüleşen hastalarda sistemik KS tedavisi hemen başlanmalıdır. KS dozu genellikle 40-60 mg/gün prednizolon dozu şeklinde olmasına karşın (daha sonra yanıt alınanlarda aşamalı olarak doz azaltılarak 1-2 ay içinde kesilir) mekanik ventilasyon gerektiren ağır solunum yetmezliği olgularında 3 gün süreyle 1 gr/gün dozunda verilmelidir. İleri derecede pulmoner fibrozis gelişen vakalarda KS'ler progresyonu önlemekle beraber ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir⁽³⁰⁾.

Prognoz: İlaçın akciğerlerde oluşturduğu hasara bağlı olarak değişir. Fibrozis oluşturan ilaçlar bazen prognozu belirlemede primer hastalıktan daha fazla rol oynar. Yine bazı İBAH'larda mortalite oranı yüksektir. Örneğin, akut amiodaron toksisitesinde mortalite %40-50 civarındadır. Yine bir seride MTX'e bağlı mortalite % 15 civarında bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Sonuç: İBAH klinik ve radyolojik olarak geniş bir pazeye sahiptir. Bulguların hiçbiri veya herhangi bir patern tek bir ilaç için spesifik değildir. Hastalık farklı antitelerle klinisyenin karşısına çıkabilir. Bir ilacın bazen birden fazla paternle karakterize yan İBAH oluşturabileceği unutulmamalıdır. Ancak İBAH tanısı olup bazen ölümcül seyreden tablolar oluşturabildiğinden klinisyenin ilaç kullanan ve yukarıda bahsedilen paternlere sahip olgularda dikkatli olması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Popper HH. Interstitial lung diseases—can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1-26.
2. Erasmus JJ. Drug-induced lung injury. *Seminars in Roentgenology*, 2002; 37: 72-81.
3. İlvan A. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarına genel bakış (Tamm, tarihçe, epidemiyoloji, risk faktörleri). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 1-4.
4. Amar RK, Jick SS, Rosendberg D, et al. Drug/radiation-induced interstitial lung disease in the United Kingdom general population: Incidence, all-cause mortality and characteristics at diagnosis. *Respirology* 2012; 17: 861-8.
5. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012; 6: 63-74.
6. Erel F, Sarıoğlu N. İlaça bağlı akciğer hastalıklarında klinik, laboratuvar bulguları ve tanısal yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 66-70.
7. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research* 2012, 13: 39.
8. Özgür ES. İlaçlara bağlı hastalık yan etki hastalık paternleri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 13-9
9. Batur Ş, Öz B. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları: Patogenez, patoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 5-12.
10. Sakai F, Johkoh T, Kusumoto M, et al. Drug-induced interstitial lung disease in molecular targeted therapies: high-resolution CT findings. *Int J Clin Oncol* 2012;17: 542-50.
11. Flieder D, Travis W. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 37-45.
12. Stoclin A, Delbos F, Dauriat G, et al. Transfusion related acute lung injury after intravenous immunoglobulin treatment in a long transplant recipient. *Vox Sang* 2013; 104: 175-8.
13. Apaydın FD. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında radyoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013;6(2):60-5.
14. Camus P, Foucher P, Bonniaud PH, et al. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 32: 93-100.
15. Matsumo O. Drug induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012; 13: 39.
16. Myers JL, Katzenstein AL. Beyond a consensus for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. *Histopathology* 2009; 54: 90-103.
17. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 133-40.
18. Conen D, Leuppi J, Bubendorf L, et al. Montelukast and Churg Strauss syndrome. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 377-80.
19. Montani D, Seferian A, Savale L. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 244-50.
20. Seferian A, Chaumais MC, Savale L, et al. Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2013; 42: 303-10.
21. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
22. Peacock A. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 20-5.
23. Fabien M, Andrew HL. Drug-induced pulmonary disease. In: Mason RJ, Broaddus VC, eds. *Masson: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders;2010. P: 1690-719.*

24. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
25. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. High-resolution CT of drug-induced lung disease. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 61-72.
26. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6: 63-74.
27. Inomata S, Takahashi H, Nagata M, et al. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs* 2004, 15: 461-7.
28. Romagnoli M, Bgliazzi C, Casoni G, et al. The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: a case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 36-45.
29. Matsuno O, Ono E, Ueno T, et al. Increased serum ADAM8 concentration in patients with drug-induced eosinophilic pneumonia -ADAM8 expression depends on the allergen route of entry. *Respir Med* 2010, 104: 34-39.
30. Özgür ES, İlvan A. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında tedavi ve prognoz. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2013; 6: 71-4.