

İlaçlara Bağlı Yan Etki Hastalık Paternleri

Patterns in Drugs Induced Lung Diseases

Eylem Sercan ÖZGÜR^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Eylem Sercan ÖZGÜR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD,
Mersin, TÜRKİYE
eylemozgur@yahoo.com

ÖZET Son yıllarda ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarında belirgin bir artış mevcuttur. Çok sayıda farklı ilaç akciğer parankimini, hava yollarını, pulmoner damarları, plevrayı, mediastinal yapıları ve solunum kaslarını etkileyerek geniş bir yelpazede akciğer hastalığına yol açabilirler. Bir ilaç çok farklı klinik tabloya neden olabileceği gibi birçok farklı ilaçta benzer solunumsal reaksiyona yol açabilmektedir. Akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi kesin tanı koydurucu olmayıp yalnızca tanıyı desteklemektedir. Bu nedenlerden dolayı ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarında kesin tanı koymak oldukça zordur.

Anahtar Kelimeler: İlaç tedavisi; ilaç toksisitesi; uygulama, inhalasyon; akciğer hastalıkları

ABSTRACT Drug induced lung diseases have markedly increased during the recent years. A large number of different drugs may cause parenchymal complications, airway manifestations, vascular disorders, pleural diseases, mediastinal manifestations and impairment of the respiratory muscles. The some drugs may cause a wide variety of different clinical picture. At the same time different particuler substance may induce the same respiratory reactions. Histopathologic examination of lung tissue generally is not diagnostic, only provides to confirm. For this reasons, a definite diagnosis is very difficult .

Key Words: Drug therapy; drug toxicity; administration, inhalation; lung diseases

Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2013;6(2):13-9

Kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkan hastalıklar, iatrojenik hastalıkların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Kemoterapötik ilaçlarında içinde olduğu yüzlerce ilacın potansiyel olarak akciğere toksik olduğu bilinmektedir. Günümüzde ilaç çeşitliliğinin ve ilaç kullanım alışkanlığında ki artışın bir sonucu olarak ilaçla ilişkili akciğer hastalıkları karşımıza daha çok çıkmaktadır.

İlaçlarla ilişkili akciğer hastalıkları klinik ve radyolojik olarak geniş bir yelpazeye sahiptir. Hiçbir bulgu ve patern tek bir ilaç için spesifik değildir. Aynı zamanda birçok ilacın da non steroid antiinflamatuvar preparatlarda olduğu gibi pulmoner ödem, bronkospazm ve hipersensivite pnömonisi gibi birden fazla tutulum şekliyle karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Belki de bu nedenle bu hastalıkların tanısını koymak zordur. Tanı için öncelikle kullanılan ilaçlarla hastalık arasında sebep sonuç ilişkisi olup olmadığından kuşkulunmak gerekir. Histopatolojik inceleme ilaç akciğeri kuşkusunu gösterse bile tek başına tanısız değildir.

Oluşumunda toksik ve immunolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Akciğer hastalığı direkt olarak ilaç toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkarsa reaksiyon doz bağımlı olarak izlenir (amiadoron, bleomisin, siklofosamid gibi). Bununla birlikte immunolojik reaksiyon sonucunda gelişen hastalık doz bağımsız olarak görülür.

İlaçlarla ilişkili hastalık paternlerini: parenkimal etkilenim, hava yolu tutulumu, vasküler tutulum, plevra hastalıkları, mediastinal tutulum ve nöromusküler etkilim olarak 6 alt başlıkta inceleyebiliriz.

PARENKİMAL ETKİLENİM

Birbirinden çok farklı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilen ve günlük pratikte en sık karşılaşılan tutulum paternidir. Belki de bu nedenle doktorların farkındalıklarının en fazla olduğu gruptur.

Genellikle ilaç ile ilişkili akciğer parankim etkilenmesi alta yatan bir hastalık veya görünür bir neden olmadan ortaya çıkar. Bu nedenle öngörülemez ve tahmin edilemez. Bununla birlikte patogenezi tam olarak bilinmemese de sigara öyküsünün varlığı, ileri yaş (>60 yaş), böbrek yetmezliği, yüksek fraksiyonda oksijen tedavisi (FiO₂>0.5), kemoterapotik rejim ve radyoterapi parankim hasarlanmasını kolaylaştıran durumlar olarak bildirilmiştir. Amiadoron, bleomisin, busülfan, siklofosamid ve nitrozüreler doz bağımlı olarak pulmoner reaksiyona yol açabilirler.^{1,2}

Akciğer parankim tutulumu hipersensivite pnömonisinden pulmoner fibrozise kadar geniş bir dağılımda izlenebilmektedir. İlerleyici nefes darlığı, sekresyonsuz öksürük, takipne ve inspiratuar raller klinik belirti ve bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Çekilen direkt akciğer graflerinde genellikle yaygın retikülodüler infiltrasyonlar görülür. Bazen, minor opasite varlığında lezyon sadece toraks bilgisayarlı tomografisinde izlenebilir. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle difüzyon kapasitesinde azalma ile birlikte restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu meydana gelir.³

İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında en sık tutulum şeklidir ve interstisyel akciğer hastalıklarının bütün histopatolojik formları görülebilir.⁴ Nefes darlığı ve öksürük en sık görülen şikayetlerdir, fizik muayenede oskültasyonda inspiratuar velcro ralleri duyulabilir. Genellikle çomak parmak yoktur. Radyografik olarak alveoler ve interstisyel opasiteler bazal bölgelerde yer almakla birlikte diffüz özellikte de olabilir. Toraks bilgisayarlı to-

mografisinde buzlu cam alanları hakimdir ve erken dönemde bal peteği alanlar izlenmez. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki lenfosit hakimiyeti hastalık ilerledikçe yerini nötrofil hakimiyetine bırakır. Histopatolojik bulgular ilaçlara spesifik olmayıp klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcıdır. Yapılan bir çalışmada transbronşial biyopsi örneklemesinin hastaların %75,7'sinde etkin olduğu gösterilmiştir.⁵ Tedavide tanı koyup neden olan ilacın kesilmesi önemlidir, genellikle pulmoner fibrozis gelişmeyen olgularda lezyonlarda ve klinik tabloda düzelme olabilir. Ancak pulmoner fibrozis varlığında neden olan ilaç kesilse bile restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ve hipoksemi progrese olabilir. Pulmoner fibrozise en sık neden olan ilaç grubu sitostatik ilaçlardır. Steroid tedavisinin etkinliği net değildir. Akciğer nakli bir diğer tedavi seçeneği olarak durmaktadır.

HİPERSENSİVİTE PNÖMONİSİ

Amiadoron, bleomisin, metotreksat, nitrofurantoin, radyasyon, penisilamin, kolitsin, moksifloksasin ve sülfasalazin klinikte en sık karşılaşılan ilaçların başında gelir.⁶⁻⁹ Klinik tablo değişkenlik gösterir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ARDS veya çoklu organ yetmezliği ile de karşımıza çıkabilmektedir.

Metotreksat, nitrofurantoin veya altın tuzları kullanılan hastalarda çoklu organ yetmezliği görülebilmektedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında genellikle lenfosit hakimiyeti vardır ve CD4/CD8 oranı düşük olarak izlenir. Özellikle romatoid artriti olan veya kemoterapi alan kanserli hastalar başta olmak üzere alta yatan hastalığın akciğer tutulumu veya fırsatçı enfeksiyonlar hipersensivite pnömonisi tanısı koymadan mutlaka dışlanmalıdır. Bronkoalveoler lavaj bu açıdan yararlı olabilir. Patolojik incelemede genellikle orta derecede alveoler ödem ile birlikte yoğun bir interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Busulfan, interferon alfa, nitrofurantoin ve sülfasalazin ile ilişkili olarak deskuamatif interstisyel pnömoni paterni, kaptopril ve fenitoin uygulaması ile ilişkili olarak lenfositik interstisyel pnömoni paterni izlenebilir.¹⁰ Bazı olgu sunumlarında plevral efüzyonun ve mediastinal lenf bezi büyümelerinin de tabloya eklenebileceği bildirilmiştir.^{11,12}

Erken tanı konulur ve ilaç uygulaması en kısa sürede durdurulursa prognoz genellikle iyi seyirlidir. Birkaç hafta ila ay arasında genellikle klinik, radyolojik ve fonksiyonel düzelme izlenir. Yaygın bilateral infiltrasyon varlığında ve ağır klinik seyirde sistemik steroid tedavisi uygulanabilir.

EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIĞI

İlaçlarla ilişkili akciğer hastalıklarında iyi dökümanite edilmiş bir paterndir, çok sayıda neden olan ilaç tanımlanmıştır. Karbamazepin, penisilamin, sülfasalazin, metelukast, naproksen sodyum ve etambutol bu ilaçlardan birkaçıdır.¹²⁻¹⁷ Öksürük ve hırıltılı solunumun yanında ateş, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Radyolojide çekilen akciğer grafisinde pulmoner ödeminin fotoğraf negatifi olarak tarif edilen bilateral subpleval ve sıklıkla bazal bölgelerde yerleşen opasiteler izlenir. Periferik yaymada eozinofili olması tanıyı destekleyebilir ancak kesin tanı için bronkoalveoler lavaj sıvısında veya akciğer dokusunda eozinofil hâkimiyetini göstermek gerekir. Yapılan bir çalışmada çeşitli nedenlerle bronkoskopi yapılan 1059 hastanın 48'inde bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofili tespit etmişler ve bu hastaların %12'sinde ilaç kullanımı ile ilişkili akciğer hastalığı tespit edilmiştir.¹⁸ Neden olan ilacın kesilmesi ile genellikle hastalık kendini sınırlar ve iyi bir seyir gösterir. Solunum yetmezliği nadiren bildirilmiştir ve sıklıkla sistemik steroide dramatik yanıt verir.¹⁹ İlaça bağlı pulmoner eozinofili ayırıcı tanısında astım, Churg Strauss sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, paraziter infeksiyonlar ve idiopatik kronik eozinofilik pnömoni akılda tutulmalıdır. Solunumsal semptomların yanı sıra ateş, vücutta döküntü gibi sistemik belirtilerin olması, periferik eozinofili derecesinin yüksek olması durumunda öncelikli olarak ilaç kullanımı ile ilişkili eozinofilik pnömoni akla gelmeli ve ayrıntılı ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

ORGANİZE PNÖMONİ VE BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS

İlaçlarla ilişkili organize pnömoni tablosu bronşiolitis obliteransla birlikte veya tek başına görülebilir. Bronşiolitis obliteransla ağırlıklı olarak küçük havayolları etkilenir, alveoller korunmuştur. Bronşiolitis obliterans organize pnömonide (BOOP) polipoid endobronşial lezyonlar küçük havayollarını doldurarak alveoler duktusa ve alveollere doğru uzanım gösterirler.^{20,21} Neden olan ilaçların sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. Amiadoran, amfoterisin-B, bleomisin, sefalosporinler, dihidralazin, nitrofurantoin, simvastatin ve sülfasalazin bu grupta yer alan başlıca ilaçlardır.^{22,23} Bu ilaç grubu özellikle kollojen doku ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle romatoid artrit nedeniyle tedavi gören kadın hastalarda D-penisilamin, altın tozu, sülfasalazin, 5-aminosalisilik asit, tiopronin ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan sülfasalazin ve 5-aminosalisilik asit BOOP ile ilişkili bulunmuştur.²⁴ Romatoid artrit ve inflamatuvar barsak has-

talıklarının her ikisinin de akciğerlerde BOOP'a yol açtığı bilinmektedir ki, tanı konulduktan sonra primer nedenin hastalık mı yoksa ilaç mı olduğu ayırımını yapmak zordur. Amiadoran, asebutolol, amfoterisin-B, bleomisin, hidralazin, metotretsat, minosiklin, sefalosporin, karbamazepin ve nitrofurantoin BOOP'a neden olabilen antiromatik olmayan ilaçlar arasında yer alır.^{4,23,25} BOOP klinik tablosunun ortaya çıkış zamanı ilk 2 haftadan 3 yıla kadar uzayabilir. Genellikle klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra hastalık hızlı progresyon gösterir. Hastalar genellikle ilerleyici nefes darlığı, öksürük, ateş, göğüs ağrısı ve hırıltılı solunumdan şikâyet ederler. Çekilen akciğer grafisinde bilateral, yama tarzında, asimmetrik, gezici yer değiştiren opasiteler izlenir. Obstruktif tipte solunum fonksiyon bozukluğundan bronşial mukozada oluşan granülomlar sorumludur. Neden olan ilacın kesilmesi ve sistemik steroid tedavisi ile klinik düzelme meydana gelir.

AKUT NONKARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM

Opiyatlar, aspirin, amiadoran, trimetoprim-sülfametaksazol ve tokolitik ajanlar gibi geniş bir ilaç grubu pulmoner vasküler geçirgenliği etkileyerek pulmoner ödem tablosuna yol açabilir.²⁶ Hemen hemen bütün hastalarda bilateral yaygın alveoler veya alveolar-interstisyel infiltrasyonlar izlenir. Bu olguların klinik ağırlık dereceleri oldukça değişkendir. Sıklıkla klinik tablo kısa sürede düzelir. Bununla birlikte bazı hastalarda ağır akciğer hasarlanması görülür ve prognozları kötü seyredebilir.

HAVA YOLU TUTULUMU

Hava yollarının etkileniminin klinik yansıması genellikle kuru öksürük ve/veya nefes darlığıdır. Astımı olan bireylerde bu etkilenim daha fazla olur, astım şikâyetlerinde artış ve astım kontrolünde bozulma meydana gelebilir. Bu konuda bildiri en sık yapılan iki ilaç asetil salisilik asit ve beta blokerdir. Semptomların ortaya çıkış zamanı her zaman ilaç içimini takip etmediği için doktorun aradaki bağlantıyı fark etmesi zor olabilir.

ÖKSÜRÜK

Öksürük bazen hava yolu etkilenimi ile ilgili tek semptom olabilir. Genellikle balgamsız, subakut veya kronik seyirli, kortikosteroid veya bronkodilatörlerle önlenemeyen tarzdadır. Genellikle neden olan ilacın kesilmesi ile kaybolur. Öksürük şikâyeti genellikle hava yolu etkilenimi sonucu olmakla birlikte amiadoran, metotretsat gibi ilaçlarla meydana gelebilecek interstisyel akciğer hastalığı sonrasında da izlenebilir.

Bu tabloya en sık neden olan ilaç grubu anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleridir.^{27,28} ACE inhibitörü kullanan hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Genellikle ilaç alımını takiben 1 ile 3 hafta içinde öksürük şikayeti başlamakla birlikte aylar ve hatta yıllar sonrada başlayabilir. Öksürük genellikle balgamsız ve günün her saatinde olabilmektedir. Solunum fonksiyon testlerinde hava yolu darlığı veya bronş aşırı duyarlılığı izlenmez. İlacın kesilmesi ile birlikte birkaç gün içinde öksürük şiddeti azalmaya başlar ve genellikle 1 ay içinde tamamen kaybolur. Öksürük kesilmezse altta yatan başka nedenler açısından hasta araştırılmalıdır. Bradikinin, prostaglandin gibi mediatörlerin metabolizmasında ki değişiklikler muhtemel sorumlu mekanizma olarak düşünülmekle birlikte ACE inhibitörleri ile öksürük arasındaki bağlantıyı genetik açıdan araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar ACE genindeki I/D polimorfizmin öksürük ile arasında bir bağlantı olduğu görüşünü desteklemektedirler.²⁹ Non steroid antiinflamatuvar ilaçların uygulanması öksürük şiddetini azaltabilir veya tamamen gerilemesine neden olabilir. ACE inhibitörleri ile ilişkili öksürükten kaçınmak için ACE reseptör blokerleri kullanılabilir. Çünkü onlar direkt olarak ACE reseptörlerini bloke ederler ve bradikinin veya prostaglandin metabolizmasını etkilemezler.¹⁰

Asetilsistein veya deoksiribonükleaz gibi mukolitik ajanların inhalasyonu bronş duvarında ödeme ve buna ikincil olarak havayolu darlığı ve öksürüğe yol açabilirler. Bu durum mukolitik öncesinde uygulanacak olan bronkodilatör inhalasyonu ile önlenebilir.

İnhale beklometozan astımlı hastaların tedavisinde kullanılabilen bir ilaçtır. Ancak bu ilacı alan hastalarda sık görülen bir yan etki olup, ilaca uyumu kötüleştirilmektedir. İlaç alımı öncesinde beta agonist kullanımının bu etkiyi azalttığı bildirilmiştir.

Sülfonamid intoleransı gelişen HIV hastalarında P. jirovecii pnömonisi için ikinci basamak profilaksi ilacı pentamidinin nebulizatör yoluyla inhale ettirilmesidir. Öksürük ve bronkospazm sıklıkla bildirilir. İnhal edilen partiküllerin nonspesifik irritasyonu ve muhtemelen histamin salınımı ile açıklanmaktadır.^{30,31} Sülfonamid kullanan hastalarda da öksürük görülebilir, ancak bu havayolu tutulumundan ziyade parankimal tutulumla bağlı olarak meydana gelir.

BRONKOSPAZM-WHEEZING-ASTIM

Analjezik intoleransı asetil salisik asit veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçların alınımından sonraki birkaç saat içinde gelişebilen bronkospazm,

anaflaktik şok, ürtiker veya rinit semptomlarından oluşan bir klinik tablodur. Erişkin astımlı hasta grubunda yaklaşık %8-22 oranında izlenir. Analjezik intoleransı astım kontrolünü zorlaştırabilir. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte prostaglandin metabolizması ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Bayan hastalarda daha sık görülür ve genellikle 3. ve 4. Dekatlarda başlar. Klinikte asetil salisilik asit veya NSAİ alımını takiben genellikle ilk 2 saatte şiddetli bronkospazm ile ciddi astım atağı meydana gelebilir. Bu klinik tabloya flushing, nazal akıntı, konjonktival irritasyon ve anaflaktik şok eşlik edebilir, ölüm meydana gelebilir.³² Sistemik steroid kullanımı tüm semptomlar üzerine etkilidir. Asetil salisilik asit ve analjezik intoleransı olan astımlı hastalarda lökotrien antagonistleri tedavi olarak kullanılabilir. Aspirin desensitizasyonu zor bir tedavi yöntemi olmakla birlikte kullanılabilir.^{33,34}

Beta blokerler bronşial beta reseptörleri bloke ederek bronkospazma yol açarlar. Astımı veya KOAH'ı olan bireylerde, glokom tedavisinde göz damlası formunda kullanılan düşük dozdaki miktarları dahi bronkospazma yol açarak hava yolu direncini artırabilmektedir. Kardiyoselektif beta bloker ilaçlar olarak bilinen selektif beta-1 blokerlerin bile hava yolu direncini artırdığı gösterilmiştir. Bu etki özellikle astımı olan kişilerde daha belirgin olarak izlenmektedir. Kontrol altındaki astımlı hastalarda kalp krizi gibi hayati durumlarda selektif beta-1 blokerler dikkatli bir şekilde kullanılabilirler. Beta blokerlere bağlı bronkospazm geliştiğinde antikolinerjikler tedavide kullanılabilirler.^{35,36}

BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS

Birtakım ilaçların organize pnömoninin patolojik tutulumu olmadan bronşiolitis obliteransa yol açtığı bildirilmiştir. Bu hastalarda progresif seyirli, ağır derecede obstruktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülür. Romatoid artrit sistemik tutulumunun bir parçası olarak da görülebilen bronşiolitis obliteransa sıklıkla romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar da yol açabilmektedir. Hastalığın tutulumunu yoksa tedavisinde kullanılan ilaçlara mı bağlı ayırt etmek zaman zaman zordur.³⁷

İnhale ilaçlara bağlı bronkospazmın bir diğer nedeni mekanik irritasyondur. İnhal sodyum kromoglikat, inhale pentamidin ve bronkodilatörler ilaçlar içindeki itici gazlar iyi bilinen örneklerdendir.

İndükte balgam almak nedeniyle kullanılan hipertonic salin solüsyon astımlı hastalarda atağa yol açabilir. Kürar histamin salınımı artırarak bronkospazma yol açabilir. Pilocarpin benzeri kolinerjik ajanlar veya pridost-

tigmin benzeri kolinesteraz inhibitörleri tarafından parasempatik sinir sistemi aktive edilerek bronkospazm meydana gelebilir.³²

PULMONER VASKÜLER TUTULUM

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner tromboembolizm literatürde vasküler tutulumun en sık bildirilen yapılan paternleridir.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Çeşitli nedenlerle kullanılan ilaçlara bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi günümüzde bilinen bir gerçektir. Pulmoner hipertansiyonun yapılan son sınıflamasında 1. basamağın alt grubunda yer alır. Günümüzde bu konu ile ilişkilendirilmiş en bilinen ilaç grubu iştah azaltıcı ilaçlardır. Pulmoner veya kardiyak birçok hastalıkla ilişkisi olduğu bilinen bu gruptaki ilaçların kullanımını birçok ülkede yasaklanmıştır, bu nedenle görülme oranında düşme mevcuttur. Literatürde yaklaşık 36 ilaç pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkilendirilmektedir. Muhtemelen bu ilaçlardan en ilginçini dasatinibdir.³⁸ Montani ve ark. 4 yıllık bir dönemde dasatinib ile ilişkili pulmoner hipertansiyon gelişen 9 olgu bildirmişlerdir. Ancak literatürde diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkili başka bir bildirim rastlanmamaktadır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmak üzere çalışmaların devam ettiği imatinib de bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Pulmoner hipertansiyona yol açan bir ilaçla tedavisinde kullanılması planlanan bir ilacın aynı sınıfa dahil olması belki de bu durumun en ilginç ve ilgi çekici tarafını oluşturmaktadır.³⁹

PULMONER TROMBOEMBOLİZM

Oral kontraseptifler, östrojen, klozapin ve darbepoetin başta olmak üzere yaklaşık 38 ilaç ile ilişkilendirilmiştir. Prokainamid ve klorpromazin gibi ilaçların indüklediği lupus eritematozus tekrarlayıcı pulmoner tromboembolizmin nedeni olabilmektedir.⁴⁰ Bu hastalarda genellikle serum antinükleer ve antikardiyolipin antikorları pozitifdir. Akriyat, L-asparaginaz, klomifen, desferoksamin, fenitoin ve tamoksifen nadiren pulmoner emboliye yol açabilecek ilaçlar arasında yer alır. Heparinin indüklediği trombositopeni pulmoner emboliyi veya pulmoner arteriyel trombozisin komplike hale gelmesine neden olabilir.

PULMONER VENOOKLÜZİV HASTALIK

Pulmoner venlerde organize trombus ve endoluminal fibrosis, pulmoner venooklüziv hastalığın histolojik olarak karakteristik özelliğidir. Yaklaşık literatürde bildirilmiş 9 ilaç mevcuttur. Karmustin, bleomisin, mitomi-

sin, busülfan ve vinka alkaloidleri ile uzun süreli kemoterapi vasküler etkilenimi tetikleyebilir. Kullanılan ilaçlara benzer bir etki radyoterapi sırasında da gözlenebilir. İlerleyici tarzda nefes darlığı nonspesifik klinik semptomudur. Akciğer grafisinde Kerley B çizgileri ile birlikte interstisyel infiltrasyonlar görülebilir. Tanı genellikle postmortem olarak konur. Eğer erken tanı konamazsa akciğer nakli tek tedavi seçeneğidir.

VASKÜLİT VE ALVEOLER HEMORAJİ

Allopurinol, nitrofurantoin, propiltiourasil, triptofan, sülfanamid ve sülfasalazin gibi ilaçlar pulmoner damarları da tutan sistemik vaskülitin farklı formlarını tetikleyebilirler.⁴¹ Ağır olarak tutulan organlara bağlı izlenen semptomlara ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar eşlik ederler. Deri ve böbrekler sıklıkla etkilenirler. Öksürük ve nefes darlığı pulmoner tutulumun önemli semptomlarından. Ek olarak alveoler hemoraji görülebilir. L-triptofanın indüklediği eozinofili-miyalji sendromu pulmoner vaskülit ile ilişkili olabilir.^{42,43}

Alveoler hemoraji ilaçlara bağlı olarak nadiren görülür ve akut alveoler hemoraji ya da rekürren alveoler hemoraji şeklinde izlenir. İlaça karşılaşan immun reaksiyon, alveolakapiller bazal membranda hasarlanma ve ilaca bağlı koagülasyon sisteminde bozuklukluk oluşumundan sorumlu tutulan üç temel mekanizmadır.⁴⁴ Klinik genellikle hemoptizi, akciğer grafisinde alveolar infiltrasyon ve tam kan sayımında hemotokrit değerinde düşüş ile ortaya çıkar. Ancak hemoptizinin olmaması tanıyı ekarte ettirmez. Literatürde yaklaşık 79 çeşit ilacın diffüz alveoler hemorajiye yol açtığı bildirilmektedir. Çoğu vakanın patolojisi bilinmemekle birlikte, elde edilen hastalarda kapillaritis varlığı üzerinde durulmuş. Otoantikolar (ANCA gibi) yüksek titrede bulunur. Bu durum, ANCA ile ilişkili vaskülitler (Wegener granülo-matozisi, mikropolianjitis) ile benzer bir klinik durumdur. Propiltiourasil, amiodaron, kokain, absiksimsaks, pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar, sirolimus, trombolitik ajanlar, tiklopidin ve warfarin neden olan ilaçların başlıcaları arasında yer alır.^{43,45}

HEMOLİTİK ÜREMİK (TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ) SENDROM

İlaçlara bağlı olarak trombositopeni, hemolitik anemi ve renal yetemezlilik gelişebilir.

PLEVRA HASTALIKLARI

Kırktan fazla ilaç plevra hastalıklarından sorumlu olabilir. İzole plevral sıvı olabileceği gibi plevral kalınlaşmaya da neden olabilirler. Plevra tutulumuna perikardiyal tu-

tulum da sıvı ve/veya kalınlaşma şeklinde eşlik edebilir. İlaça bağlı gelişen lupus (antinükleer ve antihiston anti-kor +) iatrojenik plevral reaksiyonun en sık nedenidir. İlaça bağlı lupus olgularının %50'sinden fazlasında akciğer veya plevra tutulumu olması spontan gelişen lupus eritematosusdan başlıca farkını yaratır. Az bir doz uygulama ile bile lupus eritematosus gelişebilmekte 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, sülfasalazin, trimipramin, izotretinoin ve dantrolen eozinofilik plevral effüzyona yol açan nadir ilaçlar arasında yer alır. Pnömotoraks bleomisin veya trimipramin kullanan hastalarda karşımıza çıkabilir. *P. jirovecii* pnömonisi geçiren ve inhale pentamidin profilaksisi uygulanan AIDS'li hastalarda gözlenmesi nadir değildir.

Hemotoraks oral antikoagülan olan warfarinin nadir görülen ve istenmeyen bir yan etkisi olarak bildirilmiştir. Özgeçmişdeki asbest maruziyeti olan kişilerde bromokriptin kullanımının sinerjik etki ile plevral fibrozise yol açabileceği bildirilmiştir.⁴⁶ Hastada klinik hiçbir bulgu bulunmayabilir.

MEDİASTİNAL TUTULUM

Antimigren ilacı olan metiserjid mediastinal fibrozise neden olarak trakea, vena cava superior gibi mediastinal yapılarda daralma veya hareketlerinde kısıtlanmaya yol açabilmektedir. Retroperitoneal fibrozis eş zamanlı olarak görülebilir. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Stridor, vena cava superior sendromu bu durumun klinik yansıması olarak izlenebilmektedir. Genellikle metiserjid kullanımının bırakılması progresyonu durdurur. Radyoterapi uygulamaları bir diğer iyi bilinen sklerozan mediastinit nedenidir.

Mediastinal lipomatozis steroid tedavisi ile ilişkilidir. Bilgisayarlı toraks tomografisinde düşük Hounsfield

ünitesinde mediastinal genişleme şeklinde ortaya konabilir. Bu hastaların genellikle klinik olarak anlamlı bir semptomu yoktur.⁴⁷

Bleomisin, karbomazepin, fenbufen, penisilin, fenilbutazon ve fenitoin ile tedavi gören kişilerde büyümüş hiler veya mediastinal lenf nodu izlenebilir.¹⁰ Literatürde aspirin, karbamazepin, L-dopa, minosiklin, penisilin, fenitoin veya sülfamid kullanan hastalarda anjiyomünoblastik lenfadenopati benzeri sendrom veya lenfoma görüldüğünü bildiren olgu sunumları mevcuttur.

NÖROMUSKÜLER TUTULUM

Myastani gravis hastalarında intravenöz aminoglikozid uygulaması sonrası akut solunum yetmezliğine yol açan solunum kas paralizisi olduğu bilinmektedir. Uygulanan neostigmin ile bu etki geri döndürülebilirse de bazı vakalarda mekanik ventilatör uygulaması gerekmektedir. Uzun dönem steroid uygulaması nedeniyle gelişebilecek yaygın myopatinin bir parçası olarak solunum kasları da etkilenebilmektedir. Bu durum özellikle artmış solunum iş yüküne sahip kronik hava yolu hastalığı olan kişilerde ciddi sonuçlara yol açabilir. Klorokin ve vinkristin ilaçlarına bağlı olarak ortaya çıkan vakalarda literatürde mevcuttur.

ALVEOLER HİPOVENTİLASYON

Solunum baskılanması, sedatifler ve opioidler başta olmak üzere birçok santral etkili terapötik ajanın iyi bilinen yan etkisidir. Kullanılan ilaçlar alveolar hipoventilasyona nöromusküler iletimi veya diyafragmatik kas fonksiyonunu etkileyerek yol açabilirler. Genellikle ilaçların bu yan etkileri klinik bir önem yaratmamaktadır. Özellikle altta yatan bir nöromusküler veya pulmoner rahatsızlığı olan hastaları daha çok etkilemekle birlikte, öncesinde tamamen sağlıklı bir insanda dahi hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açabilmektedirler.^{1,48}

KAYNAKLAR

1. Cain HC. Drug induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Alfred P. Fishman eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p.1087-102.
2. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus P. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. Chest 1992;102(4):1005-12.
3. Scott DL, Bradby GV, Aitman TJ, Zaphiropoulos GC, Hawkins CF. Relationship of gold and penicillamine therapy to diffuse interstitial lung disease. Ann Rheum Dis 1981;40(2):136-41.
4. Camus P, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir J Suppl. 2001;32:93s-100s.
5. Romagnoli M, Bigliuzzi C, Casoni G, Chilosi M, Carloni A, Dubini A, et al. The role of trans-
6. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 2003;139(8):683-93.
7. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. Int J Infect Dis 2010;14(11):1018-9.

8. Seo JY, Kim SY, Choi WC. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: hypersensitivity pneumonitis induced by penicillamine. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(4):700.
9. Son CH, Kim HI, Kim KN, Lee KN, Lee CU, Roh MS, et al. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(1):72-3.
10. Chamberlain DW, Hyland RH, Ross DJ. Diphenylhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 1986;90(3):458-60.
11. De Vriese AS, Philippe J, Van Renterghem DM, De Cuyper CA, Hindryckx PH, Matthys EG, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74(3):144-51.
12. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25(3):479-519.
13. Tolmie J, Steer CR, Edmunds AT. Pulmonary eosinophilia associated with carbamazepine. *Arch Dis Child* 1983;58(10):833-4.
14. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999;54(6):558-60.
15. Nader DA, Schillaci RF. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Chest* 1983;83(2):280-2.
16. Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1521-4.
17. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995;8(5):866-8.
18. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(3):642-7.
19. Takatani K, Miyazaki E, Nureki S, Ando M, Ueno T, Okubo T, et al. High-resolution computed tomography patterns and immunopathogenetic findings in drug-induced pneumonitis. *Respir Med* 2008;102(6):892-8.
20. Babu KS, Marshall BG. Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med* 2004;25(1):113-22.
21. Camus P, Lombard JN, Perrichon M, Piard F, Guérin JC, Thivolet FB, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989;44(9):711-5.
22. Cameron RJ, Kolbe J, Wilsher ML, Lambie N. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with the use of nitrofurantoin. *Thorax* 2000;55(3):249-51.
23. Oren S, Turkot S, Golzman B, London D, Bendor D, Weiler Z. Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Respir Med* 1996;90(3):167-9.
24. Ulubaş B, Sahin G, Ozer C, Aydin O, Özgür E, Apaydin D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23(3):249-51.
25. Narita H, Ozawa T, Nishiyama T, Matsumoto S, Watanabe S, Isshiki A. An atypical case of fulminant interstitial pneumonitis induced by carbamazepine. *Curr Drug Saf* 2009;4(1):30-3.
26. Heffner JE, Sahn SA. Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981;95(4):405-9.
27. Visser LE, Vlug AE, van der Lei J, Stricker BH. Cough due to ACE inhibitors: a case-control study using automated general practice data. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(6):439-44.
28. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169S-173S.
29. Li YF, Zhu XM, Liu F, Xiao CS, Bian YF, Li H, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(6):e37396.
30. Katzman M, Meade W, Iglar K, Rachlis A, Berger P, Chan CK. High incidence of bronchospasm with regular administration of aerosolized pentamidine. *Chest* 1992;101(1):79-81.
31. Toronto Aerosolized Pentamidine Study (TAPS) Group. Acute pulmonary effects of aerosolized pentamidine. A randomized controlled study. *Chest* 1990;98(4):907-10.
32. Leuppi JD, Schnyder P, Hartmann K, Reinhart WH, Kuhn M. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001;68(4):345-51.
33. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18(4):773-98.
34. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin A, Baris Y. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54(5):428-35.
35. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308(6920):18-21.
36. Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease: an update. *Chest* 1992;102(1):239-50.
37. Epler GR, Snider GL, Gaensler EA, Cathcart ES, FitzGerald MX, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *JAMA* 1979;10;242(6):528-32.
38. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by Dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128-37.
39. Peacock A. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22(127):20-5.
40. Blanco-Molina A, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(2):211-5.
41. Irani F, Elkambergy H, Naraharisetty K, Jamal R. Propylthiouracil-induced leucocytoclastic vasculitis with pulmonary hemorrhage treated with plasmapheresis. *Am J Med Sci* 2009;337(6):470-2.
42. Campagna AC, Blanc PD, Criswell LA, Clarke D, Sack KE, Gold WM, et al. Pulmonary manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan ingestion. *Chest* 1992;101(5):1274-81.
43. Doyle MK, Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(4):401-9.
44. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004;25(1):133-40.
45. Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8(1):34-40.
46. Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, Uddenfeldt M, Koyi H, et al. Pleural disease during treatment with bromocriptine in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 1997;10(12):2711-5.
47. Fabien M, Andrew HL. Drug-induced pulmonary disease. In: Mason RJ, Broaddus VC, eds. *Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 1691-718.
48. Held M, Konietzko N. Drug-induced lung disease. In: Jeffers JD, Bruno F eds. *Pulmonary Diseases*. 1st ed. United States of America: McGraw-Hill; 1999.p. 295-302.