

Akciğer Hastalıklarında Kullanılan İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları

Pulmonary Drugs Induced Lung Diseases

Ahmet İLVAN,^a
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 Akciğer hastalıklarında kullanılan ilaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarının farkındalık düzeyi son yıllarda artış göstermektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar çok farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Parankimal akciğer hastalığı, plevral effüzyon, hava yolları hastalığı, vasküler hastalıklar, mediastinal veya solunum kaslarının tutulumu örnek olarak verilebilir. Bu nedenden dolayı akciğer hastalıklarında kullanılan ilaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarının kesin tanısını koymak oldukça zordur. Tedavi altındaki bir hastada yeni gelişen bir semptom veya radyolojik bulgu varlığında ilaca bağlı akciğer hastalığı ayırıcı tanı da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

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

ABSTRACT Awareness of pulmonary drugs induced lung diseases have markedly increased during the recent years. The drug that used for the pulmonary diseases may cause a wide variety of different clinical picture. For example: parenchymal complications, airway manifestations, vascular disorders, pleural diseases, mediastinal manifestations and impairment of the respiratory muscles. For this reasons, a definite diagnosis is very difficult. Pulmonary drugs-induced lung disease needs to be considered in patients who develop new onset symptoms and radiological findings during treatment with this agent.

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

Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2013;6(2):54-9

Akciğer hastalıklarının tedavisinde başlıca bronkodilatörler olmak üzere antibiyotiklerden kemoterapötik ajanlara kadar birbirinden çok farklı ilaç grupları kullanılmaktadır. Her bir hastalığın kendine özgü klinik seyri ve her bir ilacın da etki ve yan etki potansiyeli vardır. Dolayısıyla günlük pratikte özellikle astım, KOAH, akciğer kanseri veya parankimal akciğer hastalığı gibi uzun dönem takip ve tedavi gerektiren hastalıklarda tedavi yönetimi ayrı bir dikkat ve titizlik gerektirir.

İlaçlarla ilişkili akciğer hastalıkları klinik ve radyolojik olarak geniş bir yelpaze sahiptir. Hiçbir bulgu ve patern tek bir ilaca spesifik olmayıp aynı zamanda bir ilaç çok farklı klinik tablolara neden olabilmektedir. Hastaların klinik takiplerinde ortaya çıkabilecek beklenmeyen durumlarda önce altta yatan hastalıkla ilgili nedenler araştırılırken belki de nedenin kullandığı ilaçlar olabileceği gözden kolaylıkla kaçmaktadır. İlaçların neden olduğu akciğer hastalıklarının tanısını koyabilmek için

öncelikle şüphelenmek ve incelemeleri bu yönde yapmak gerekir. Bakmak ve görmek arasında ki fark gibi hastaya bu açıdan bakılmazsa çok kolay gözden kaçırılabilir. Özellikle bir akciğer hastalığına bağlı kullanılan bir ilacın akciğer de yan etkiye yol açması klinik yönetimi çok daha zorlaştırır. Çünkü hastalığın bir komplikasyonu ise hastalığı kontrol altına almak için ilaç dozunun artırılması, eğer ilacın bir yan etkisi ise kullanılan ilacın kesilmesi gerekir. Belki de bu konuda ilk akla gelecek örneklerden bir tanesi romatoid artrit nedeniyle sülfasalazin kullanan bir hastada bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) gelişmesidir. BOOP, romatoid artrit progresyonuna bağlı olabileceği gibi sülfasalazin kullanımının bir komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

Bu bölümde konunun geniş olması nedeniyle bronkodilatör ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarına ağırlık verildi. Antimikrobiyal, immunsupresif ve kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları daha ayrıntılı olarak sayı içinde ilgili bölümlerde ele alındı.

BRONKODİLATÖR İLAÇLAR

BETA 2 AGONİSTLER

İnhale bronkodilatör ilaçlarla ilişkili olarak literatürde paradoksal laringospazm, bronkospazm, kardiyojenik/nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hemoptizi olguları bildirilmiştir.

Salbutamol uygulaması sonrası hastalarda paradoksal olarak laringospazm ve bronkospazm meydana gelebilir. Bu etki salbutamolün kendinden kaynaklanabildiği gibi ilaç preparatı içindeki katkı maddelerine bağlı olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Mutlu ve ark. astımlı genç bir olguda ölçülü doz inhaler şeklinde kullandığı albuterol ile ilişkili daha önce hiçbir yan etki mevcut değilken, albuterolün nebulizatör yoluyla kullanımı sonrasında paradoksal laringospazm ve bronkospazm geliştiğini bildirilmiştir. Benzer reaksiyon nebulizatör yoluyla ilaç uygulaması sonrası tekrar etmiş ve mevcut klinik tablo subkutan epinefrin uygulaması ile düzelmiş. Albuterolün nebulizatör solüsyonunun içinde katkı maddesi olarak "edetate disodyum" bulunduğu ve paradoksal nedeni laringospazm ve bronkospazmın nedeni olduğu bildirilmiştir.¹ Facchini ve ark. soya türevi katkı maddeleri içeren çeşitli bronkodilatör ilaçları ölçülü doz inhaler yoluyla kullanan bir astımlı hastada kullanım sonrası paradoksal laringospazmı birlikte bronkospazm tanımlamış ve özellikle hastada soya alerjisi olmadığına vurgu yapmıştır.²

Kullanılan bronkodilatör ilacın uygulama şeklinin yanında uygulama yoluda önem arz etmektedir. Newhouse tarafından 1999 yılında yapılan bir olgu sunumunda trakeostomiden ölçülü doz inhaler yoluyla uygulanan salbutamole bağlı olarak hastada persistan minor hemoptizi meydana geldiği bildirilmiştir. Yapılan bronkoskopik incelemede trakea ve ana bronşlarda granülasyon dokusu tespit edilmiş, reaksiyon katkı maddesi olarak kullanılan oleik asite bağlanmış. İlacın kullanımını sırasında araya konulan hazne (aerochamber) ile kısa sürede klinik düzelme sağlanmıştır.³

Astımlı genç bir hastada salbutamolün iv uygulaması sonrası kardiyojenik pulmoner ödem gelişmiş ve olaydan 35 gün sonra yapılan tetkiklerde kardiyak fonksiyonlar tamamen normal olarak saptanmıştır.⁴ Evde ölü olarak bulunan astımlı bir diğer hastanın postmortem yapılan otopsisinde akciğer ödemi, sağ ventrikül displazisi ve kanda yüksek konsantrasyonda salbutamol düzeyi tespit edilmiş ve salbutamolün yanlış ve kontrolsüz kullanımının ölümcül sonucu olarak bildirilmiştir.⁵

ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

Günlük pratikte kullanılan antikolinergik ilaçlara bağlı yan etkiler genellikle rinit, burun kanaması, sinüzit, faranjit, larenjit, boğaz irritasyonu, öksürük ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi üst solunum yolu problemleridir.⁶ Antikolinergik ilaç kullanan olguların %0,3'ünde akut paradoksal bronkospazm idiosenkrotik reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır.^{7,8} Tiotropium'un kuru toz inhaler formunda laktoz dolgu içinde eser miktarda süt proteinleri olması nedeniyle, süt proteinlerine karşı yüksek derecede allerjisi olan hastalarda tiotropium kullanımından sakınılması önerilmektedir.^{9,10}

ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

LÖKOTRIEN ANTOGONİSTLERİ

Astım tedavisinde kullanılan montelukast, zafirlukast gibi lökotrien antogonistleri ile Churg Strauss Sendromu (CSS) ve anjiödem arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bazı bildirimlerde lökotrien antagonisti tedavisi alan kişilerde sistemik veya inhaler steroid dozunun azaltılması sonucunda steroid tedavisinin baskılayıcı etkisinin ortadan kalkması CSS gelişmesinin nedeni olarak ileri sürülmüştür.¹¹⁻¹⁴ Ancak literatürde gerek montelukast gerekse zafirlukast tedavisi ile ilgili olarak sistemik steroid tedavisi almayan veya aldığı steroid dozu azaltılmayan hastalarda bile CSS geliştiğini gösteren olgu sunumları mevcuttur.¹⁵⁻¹⁹ Anjiödem gelişebilecek bir diğer yan etkidir. Monte-

lukast alımının başlangıcından itibaren görülebilir. Aradaki ilişki erken fark edilmez ise hayatı tehdit eden tekrarlayan anjioödem tablosu meydana gelebilir²⁰. Zafirlukast kullanımı ilaçla ilişkili lupus eritematozus tablosuna yol açabilir, bu hastalarda diğer sistemik belirtilerin yanında plörezi görülebilir. Sistemik lupus eritematozusunun farklı olarak santral sinir sistemi ve renal tutulum nadirdir ve ilacın kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde klinik düzelme meydana gelir.^{21,22}

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroid tedavisinin doktorlar arasında en fazla bilinen yan etkisi belki de bağışıklık sistemini baskılayarak fırsatçı enfeksiyonlara neden olmasıdır. Ancak mediastinal lipomatozis en ilginç yan etkilerinden bir tanesidir. Akciğer direk grafisinde lenfadenopati veya tümörlere benzer şekilde mediastinal genişlemeye yol açabilir. Bu hastalar klinik olarak kuşingoid görünümündedirler. Toraks bilgisayarlı tomografide yağ dansitesinde mediastinal kitle görülmesi genellikle tanı için yeterlidir. Mediastinal lipomatozis hayati organlara bası yapmaması nedeniyle kortikosteroid dozunda azaltma yapılmasını veya tamamen kesilmesini gerektirmez.²³

OKSİJEN TEDAVİSİ

Yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalmak ARDS tablosuna neden olabilmektedir. Ortamdaki serbest oksijen radikallerini artırarak veya oksijenin doğrudan tipl epitel ve endotel hücrelerini hasarlandırması sonucu meydana gelebilir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada %100 oksijen solutulmuş ve başlangıçtan sonraki 6 ila 48 saat içinde kuru öksürük, göğüste sıkışıklık hissi ve substernal yanma şeklinde trakeobronşit tablosu izlenmiştir. Aynı zamanda vital kapasitelerinde ve karbonmonoksit difüzyon testinde düşme saptanmıştır. Yüksek dozda oksijen uygulaması devam ederse interstisyumda elastin, kollajen birikimi ve hyalin membran oluşumu görülebilir.²³

MUKOLİTİK İLAÇLAR

Mukolitik ilaçlarla ilgili çoğu problem oral uygulamadan ziyade genellikle intravenöz veya inhale uygulama sırasında görülür. Asetilsistein veya deoksiribonükleaz gibi mukolitik ajanların inhalasyonu bronş duvarında ödeme ve buna ikincil olarak havayolu darlığı ve öksürüğe yol açabilir. Yapılan bir değerlendirmede bu yan etkilerin mekanizması net olmamakla birlikte histaminin önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir. Kadın cinsiyet,

altta yatan atopi zemini ve astım öyküsünün kolaylaştırıcı faktör olabileceği üzerinde durulmuştur.²⁴

Meydana gelen öksürük ve nefes darlığı semptomu mukolitik ilaçların inhalasyonu öncesinde uygulanacak olan bronkodilatör ilaçlar ile önlenilmektedir.

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

Günlük pratikte çok sık kullanılan bir grup olmasına rağmen bildirilen vaka sayısı göreceli olarak azdır. Klinikte eozinofilik pulmoner infiltrasyon, solunum kas güçsüzlüğü, alveoler hipoventilasyon, plevral effüzyon, non-kardiyak pulmoner ödem veya vaskülit gibi geniş bir hastalık paterni ile karşımıza çıkabilirler.

Eozinofili ile seyreden pulmoner infiltrasyon en sık karşılaşılabilen paternidir. Beta laktam antibiyotikler bu reaksiyonun en sık ilişkilendirildiği grup olarak karşımıza çıkar. Florokinolonlar, eritromisin ve tetrasiklinler de neden olabilen diğer antibiyotiklerdendir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlardan izoniyazid ve etambutol, ikinci basamak ilaçlardan paraaminosalisik asit kullanımına bağlı olarak bildirilen olgular vardır. Bu tablo dozdan bağımsız olarak ortaya çıkar ve bilinen bir risk faktörü yoktur. Klinik tablonun ağırlık derecesi hafiften ağıra kadar değişebilir. Akut veya kronik eozinofilik pnömoni tablosunu taklit edebilir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak en sık görülen eozinofilik pulmoner infiltrasyon sendromu basit pulmoner eozinofili veya Loeffler sendromudur.²⁵ Loeffler sendromu nefes darlığı, öksürük, ateş ve periferik kan eozinofilisi ile birlikte gezici yer değiştiren pulmoner infiltrasyonlarla karakterizedir. Genellikle akut başlangıçlıdır ve 1 ila 4 hafta devam eder. Hastaların klinikleri hafif seyirlidir. Neden olan ilacın kesilmesi ile birlikte sıklıkla spontan rezölüsyon görülebilir ve sistemik steroid tedavisine de iyi yanıt verirler.²⁶

İzoniyazid gerek antitüberküloz tedavide gerekse profilakside kullanılan önemli bir ilaçtır. Bu ilacı alan hastaların bir çoğunda ANA (+)'liği görülebilirken çok azında klinik olarak anlamlı sistemik lupus eritematozus (SLE) gelişir. Klinik tablo genellikle ateş, anemi, rash, artıralji ve artritten oluşmakla birlikte akciğer etkileniminin en sık şekli plevral effüzyondur. Akciğer parankim infiltrasyonu nadiren meydana gelir. Tüberküloz tedavisi alan bir hastada yeni gelişen bir plevral effüzyonun hastalığa mı yoksa izoniyazid kullanımına mı ikincil olarak geliştiğinin ayırımını yapmak zor olabilir. Bu durumda ANA ve antihiston antikor pozitifliği yardımcı olabilir. Ancak kesin ayırım için torasentez ve plevral biyopsi ya-

pılması gerekli olabilir. İzonyazidin kesilmesi ile birlikte genellikle semptomlarda düzelme görülür, kortikosteroid tedavi bu düzelmeyi hızlandırabilir.²⁷

Bazı antibiyotikler nöromuskuler blokoja neden olarak solunum kas güçsüzlüğüne ve hiperkapnik solunum yetmezliğine kadar gidebilen ciddi klinik tablolara yol açabilirler. Aminoglikozidler en sık neden olan antibiyotik grubudur. Streptomisin, neomisin, gentamisin tobramisin ve kanamisin bu grupta yer alır. Renal yetmezliği olan hastalar, aminoglikozid klirensi azaldığı için daha fazla risk altındadırlar. Ampisilin, florokinolonlar ve polimiksin nadiren yol açan diğer ilaçlardır. Klinik tablonun tedavisi gerektiğinde entübasyon ve mekanik ventilasyonu da kapsayan destek tedavisidir. İntravenöz kalsiyum infüzyonunun faydalı olduğunu dair bildirimler vardır.^{23,28}

HIV hastalarında *P. jirovecii* pnömonisi ve tokso-plazmozis için birinci basamak profilaksi ilacı olan sülfanamid ile ilgili olarak eozinofilik pnömoni, subakut interstisyel pnömoni, öksürük, plevral effüzyon, nonkardiyak pulmoner ödem ve vaskülit olguları bildirilmiştir.

Sülfonamid intoleransı gelişen HIV hastalarında ikinci basamak profilaksi ilacı pentamidinin nebulizatör yoluyla inhale ettirilmesi sonucunda öksürük ve bronkospazm meydana gelebilmektedir. Bu semptomlar, inhale edilen partiküllerin nonspesifik irritasyonu ve muhtemelen histamin salınımı ile açıklanmaktadır.^{29,30}

Sülfasalazin romatoid artrit başta olmak üzere kolajen doku hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Eozinofilik pulmoner infiltrasyon veya BOOP tablosuna neden olabilmektedir. Hastalarda öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi solunumsal semptomların yanında ateş kilo kaybı gibi sistemik belirtilerde ortaya çıkmaktadır. Radyolojik olarak alveoler konsolidasyon alanları ya da interstisyel dansite artışları mevcuttur. Genellikle restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ile birlikte arter kan gazı analizlerinde hipoksemi izlenir. Tedavinin kesilmesi ile hastalarda genellikle klinik düzelme meydana gelir.²⁶

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

GEMSİTABİN

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde sıklıkla kullanılan bir primidin antagonistidir. Pulmoner toksisite %5-8 oranında görülmektedir. İlk uygulama sonrasında da görülmekle birlikte genellikle tekrarlayan

uygulamalardan sonra pnömonitis veya nonkardiyak akciğer ödemi ortaya çıkabilmektedir. Radyolojik olarak diffüz interstisyel infiltrasyonlara yol açabilir. İlacın kesilmesi ve kortikosteroid başlanması ile klinik tabloda düzelme görülür.^{27,31,32}

SİSPLATİN/KARBOPLATİN

Sisplatin kullanımının akciğerde yol açabileceği başlıca klinik tablolar arasında hemolitik üremik sendrom, hıçkırık ve hipersensivite pnömonitisi yer alır.³³⁻³⁵ Karboplatin kullanımına ikincil olarak bronkospazm, anafilaksi, hipersensivite reaksiyonu ve ARDS gelişen olgular bildirilmiştir.^{36,37}

TAKSAN GRUBU

Uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde bronkospazm ve dispneye yol açabilir. Tedavi öncesinde kortikosteroid ve antihistaminik preparatların kullanımı ile bu reaksiyon %1-2 oranına düşürülebilmektedir. Hastalarda diffüz parankimal infiltrasyonla seyreden pnömonitise ve devamında pulmoner fibrozise yol açabilmektedir.^{38,39}

Kudrik ve ark. gemsitabin/paklitaksel kemoterapisi uygulanan 2 olguda hipersensivite pnömonitisi tanımlamışlardır. Yazarlar her iki ilacında ayrı ayrı pnömonitis tablosuna neden olabildiğini ancak birlikte kullanımının bu etkilerini potansiyelize etmiş olabileceğini bildirmişlerdir.³⁸

ETOPOSİD

Hastalarda diffüz interstisyel infiltrasyonlarla birlikte nonkardiyak akciğer ödemi veya diffüz alveoler hasar görülebilir, klinik tablo solunum yetmezliğine kadar kötüleşebilir. Etoposid toksisitesine genellikle uzun süreli uygulamalar, yüksek doz ile tedavi, metotreksat gibi akciğer toksisitesine yol açan diğer ilaçlarla kombinasyon, radyoterapi ile birlikte verilme zemin hazırlayabilir. İlk uygulama sonrasında klinik tablonun geliştiği hastalarda bildirilmiştir. Genellikle etoposid tedavisinin stoplanması ve kortikosteroid tedaviye yanıtı iyi olmaktadır. İlk tablo görüldükten sonra etoposid uygulaması tekrarlanırsa nüks meydana gelmektedir.⁴⁰⁻⁴³

VİNKA ALKOLOİDLERİ

Kullanılan hastaların % 5'inden daha azında solunumsal etkilenime yol açarlar. Sıklıkla hastalarda şiddetli nefes darlığı ile birlikte yaygın parankimal infiltrasyonlar görülür. Bronkospazma neden olabilir. İntravenöz uygulama sonrası reaksiyon gelişen hastalar bildirilmiştir.^{27,44}

PEMETREKSET

KHDAK olguların indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılan pemetrekset nadiren interstisyel pnömonitis tablosuna yol açabilmektedir. İlk doz uygulamadan sonra ateş, nefes darlığı, şiddetli hipoksemi bilateral parankimal infiltrasyon ile seyreden bir klinik tabloya ortaya çıkabilir. Yapılan histopatolojik incelemede nonspesifik interstisyel pnömoni ile uyumlu değişiklikler izlenebilir. Tedavinin kesilmesi ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile klinik düzelme meydana gelir.⁴⁵

ERLOTİNİB

KHDAK olgularının tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Diffüz alveoler hasar ve interstisyel pnömoniye neden olabilir. Tedavi kesilip yüksek doz kortikosteroid uygulanmasına rağmen olguların klinik seyri genellikle ölümle sonlanır.⁴⁶⁻⁴⁹

RADYOGRAFİK KONTRAST MADDELER

Günümüzde görüntüleme yöntemleri özellikle toraks bilgisayarlı tomografi gerek tanı aşamasında gerekse tedavi takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. İşlem sırasında kullanılan radyografik kontrast maddeler genellikle alerjik reaksiyona yol açmakla birlikte nonkardiyak pulmoner ödem tablosuna da neden olabilirler. Belirtiler kompleman aracılı granülosit agregasyonu, proteazların salınımı, serbest oksijen radikallerinin artışı, bunların sonucunda endotel hasarı ve kapiller kaçak ile ilişkili olarak izlenir. Anafaksi tablosundan ürtikeryal lezyonlar, larinks ödemi veya bronkospazm olmaması ile ayırt edilebilir. Patolojik incelemede pulmoner arteriol ve kapil-

lerde granülosit agregasyonuna bağlı tıkanıklık görülebilir. Bu bulgular dikkatli bir şekilde araştırılmaz veya akciğer doku incelemesi reaksiyon geliştikten sonraki 1-2 saat içinde yapılmaz ise gözden kaçabilir. Klinikte nefes darlığı veya hipokseminin başlangıç zamanı ilaç enjeksiyonundan sonraki birkaç dakikadan bir saate kadar süre içinde olabilmektedir. Hastalarda iyot alerjisi öyküsü olmayabilir. Tedavi destek tedavidir, bazı çalışmalarda etkin olmadığı gösterilse bile yüksek doz steroid uygulaması önerilmektedir.^{26,50}

ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

SİKLOFOSFAMİD

Parankimal akciğer hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Ancak kullanımı ile ilişkili akciğer hastalığı görülme oranı oldukça azdır. Klinik tablonun oluşması tedavi başlangıcından sonraki 2 haftadan 13 yıla kadar geniş bir zaman aralığında olabilir ve bulguların ortaya çıkma zamanı dozdan bağımsızdır.⁵¹ Pulmoner fibrozise kadar ilerleyebilen pnömonitis tablosuna yol açabilir. Klinikte hastalarda öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve ateş izlenebilir. Akciğer grafisinde bazallerde daha yaygın olmak üzere interstisyel dansite artışı geç dönemde üst zonlarda fibrotik dansite artışları görülür. Klinik ve radyolojik bulguların altta yatan hastalığa ikincil mi yoksa siklofosfamid kullanımına mı bağlı olduğunun ayırımı yapmak oldukça zordur. Özellikle semptomatik hastaların prognozu oldukça kötüdür ve yaklaşık yarısında ölümle sonlanır. Pulmoner fibrozis gelişmeden siklofosfamid kesilip, sistemik steroid tedavisi uygulanırsa hastaların prognozlarında iyileşme sağlanabilir.²⁷

KAYNAKLAR

- Mutlu GM, Moonjelly E, Chan L, Olopade CO. Laryngospasm and paradoxical bronchoconstriction after repeated doses of beta 2-agonists containing edetate disodium. *Mayo Clin Proc* 2000;75(3):285-7.
- Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, Bonifazi F, Massei V. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(3):201-3.
- Newhouse MT. Hemoptysis due to MDI therapy in a patient with permanent tracheostomy: treatment with mask AeroChamber. *Chest* 1999;115(1):279-82.
- Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Medhioub F, Abid L, Chtourou K, et al. Cardiogenic pulmonary edema following β_2 agonist infusion for acute, severe asthma. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012 Feb 16.
- Boucher A, Payen C, Garayt C, Ibanez H, Dieny A, Doche C, et al. Salbutamol misuse or abuse with fatal outcome: a case-report. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(11):1869-71.
- Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(4):575-84.
- Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):36-9.
- Morris HG. Review of ipratropium bromide in induced bronchospasm in patients with asthma. *Am J Med* 1986;81(5A):36-44.
- Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130(6):1695-703.
- Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:49-55.
- Michael AB, Murphy D. Montelukast-associated Churg-Strauss syndrome. *Age Ageing* 2003;32(5):551-2.
- Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilarde M. Montelukast and ChurgStrauss syndrome. *Thorax* 2002;57(2):183-5.
- Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):175-83.

14. Korenblat PE; Antileukotriene Working Group. The role of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(6 Suppl 1):31-9.
15. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. ChurgStrauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008;63(10):883-8.
16. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998;279(24):1949; author reply 1950.
17. Tuggey JM, Hosker HS. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000;55(9):805-6.
18. Uyar M, Elbek O, Bakır K, Kibar Y, Bayram N, Dikensoy Ö. Churg-Strauss syndrome related to montelukast. *Tuberik Toraks* 2012;60(1):56-8.
19. Guilpain P, Viillard JF, Lagarde P, Cohen P, Kambouchner M, Pellegrin JL, et al. Churg-Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. *Rheumatology* 2002;41:535-9.
20. Sabbagh R, Sheikh-Taha M. Possible montelukast-induced angioedema. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(19):1705-6.
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38(7):507-18.
22. Finkel TH, Hunter DJ, Paisley JE, Finkel RS, Larsen GL. Drug-induced lupus in a child after treatment with zafirlukast (Accolate). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):533-4.
23. Fabien Maldonado, Andrew H. Limper. 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.
24. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(2):81-8.
25. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5):1423-38.
26. Cain HC. Drug induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Fishman AP, Elias JA, Senior RM, Fishman JA, Pack AI, Grippi MA eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p. 1087-102.
27. Tanoue LT, McArdle JR. Pulmonary Toxicity Associated with Chemotherapeutic Agents. In: Fishman AP, Elias JA, Senior RM, Fishman JA, Pack AI, Grippi MA, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p.1067-86.
28. Snaveley SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 1984;101(1):92-104.
29. 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.
30. Toronto Aerosolized Pentamidine Study (TAPS) Group. Acute pulmonary effects of aerosolized pentamidine. A randomized controlled study. *Chest* 1990;98(4):907-10.
31. Kudrik FJ, Rivera MP, Molina PL, Maygarden S, Socinski MA. Hypersensitivity pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving gemcitabine and paclitaxel: report of two cases and a review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2002;4(1):52-6.
32. Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy. *Oncologist* 2001;6(2):153-61.
33. Van der Heijden M, Ackland SP, Deveridge S. Haemolytic uraemic syndrome associated with bleomycin, epirubicin and cisplatin chemotherapy--a case report and review of the literature. *Acta Oncol* 1998;37(1):107-9.
34. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Wang HM, Huang JS, Lin YC, et al. Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(4):359-66.
35. Touraine F, Sainte Laudy J, Boumediene A, Ndikumwenayo F, Decroisette C, Melloni B, et al. Investigation of allergic reactions to platinum salts. *Rev Mal Respir* 2006;23(5):458-62.
36. Potolidis E, Mandros C. Carboplatin-induced hypersensitivity reaction. *Case Rep Oncol* 2012;5(1):141-2.
37. Winkeljohn D, Polovich M. Carboplatin hypersensitivity reactions. *Clin J Oncol Nurs* 2006;10(5):595-8.
38. Kudrik FJ, Rivera MP, Molina PL, Maygarden S, Socinski MA. Hypersensitivity pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving gemcitabine and paclitaxel: report of two cases and a review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2002;4(1):52-6.
39. Sotiriou C, van Houtte P, Klastersky J. Lung fibrosis induced by paclitaxel. *Support Care Cancer* 1998;6(1):68-71.
40. Gurjal A, An T, Valdivieso M, Kalemkerian GP. Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 1999;26(2):109-12.
41. Dajczman E, Solovitz H, Kreisman H, Frank H. Fatal pulmonary toxicity following oral etoposide therapy. *Lung cancer* 1995;12(1-2):81-6.
42. Akari N, Matsumoto K, Ikuta N, Ando M, Taki F, Suzuki R, et al. A case of drug-induced pneumonitis caused by oral etoposide. *Jap J Thorac Dis* 1993;31(7):903-7.
43. Hatakeyama S, Tachibana A, Morita M, Suzuki K, Okano H. Etoposide-induced pneumonitis. *Jap J Thorac Dis* 1997;35(2):210-4.
44. Kouroukis C, Hings I. Respiratory failure following vinorelbine tartrate infusion in a patient with non-small cell lung cancer. *Chest* 1997;112(3):846-8.
45. Kim KH, Song SY, Lim KH, Han SS, Kim SH, Cho JH, et al. Interstitial Pneumonitis after Treatment with Pemetrexed for Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2013;45(1):74-7.
46. Eshuis M, Ahsmann EJ, van Egmond NH. Fatal interstitial lung disease associated with erlotinib use. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(7):A5519.
47. Ter Heine R, van den Bosch RT, Schaefer-Prokop CM, Lankheet NA, Beijnen JH, Staaks GH, et al. Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels. A case report and a review of the literature. *Lung Cancer* 2012;75(3):391-7.
48. Liu V, White DA, Zakowski MF, Travis W, Kris MG, Ginsberg MS, et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest* 2007;132(3):1042-4.
49. 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.
50. Vandenplas O, Hantson P, Dive A, Mahieu P. Fulminant pulmonary edema following intravenous administration of radiocontrast media. *Acta Clin Belg* 1990;45(5):334-9.
51. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992;19(5):508-20.