

69850

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ANTİDEPRESİF İLAÇLARIN
ALVEOLOKAPİLLER MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNE
ETKİSİNİN BELİRLENMESİNDE
Tc-99m DTPA AEROSOL İNHALASYON
SİNTİGRAFİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.GAMZE ÇAPA

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.HATİCE DURAK

İZMİR - 1998

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan, tezimi hazırlamamda bilgi ve fikirleriyle bana yol gösteren hocam Prof.Dr.Hatice DURAK'a teşekkür ederim.

Tezime yardımları için Yrd.Doç.Dr.Beyazıt YEMEZ'e, Dr.Ümit TURAL'a, Dr.Özhan ÖZDOĞAN'a, bölümümüzdeki diğer arkadaşlara ve eğitime olan katkılarından dolayı aileme teşekkür ederim.

Gamze ÇAPA

İnciraltı, Ağustos 1998

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER I	3-16
GENEL BİLGİLER II	17-25
YÖNTEM VE GEREÇ	26-29
BULGULAR	30-41
TARTIŞMA	42-47
ÖZET	48-49
KAYNAKLAR	50-55

GİRİŞ VE AMAÇ

Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile, ARDS, hyalin membran hastalığı, pnömosistis karini pnömonisi, sarkoidoz, idiyomatik pulmoner fibrozis, progresif pulmoner sklerozis ve ilaca bağlı oluşan pnömonitiste meydana gelen pulmoner epitelyal permeabilite değişiklikleri gösterilebilmektedir. Pulmoner toksisitesi olan ilaçların erken dönemde beklenen etkileri ise alveolokapiller membran permeabilitesinde artışa ve radyoerosol klirensinde hızlanmaya yol açmalarıdır (1). Pulmoner toksisiteye yol açtığı bilinen ilaçlar; kemoterapötik ajanlar (bleomisin, nitrozüre grubu, siklofosomid, busulfan, metotreksat, vb.), antibiyotikler (amfoterisin B, nitrofurantoin, sulfonamid, sulfasalazin), antiinflamatuvar ilaçlar (asetil salisilik asit, penisilamin, vb.), analjezikler, kardiyovasküler ilaçlar (amiodaron, anjiyotensin konvertin enzim inhibitörleri, antikoagülanlar, dipiridamol, beta blokerler), metiserjid, oral kontraseptifler, trisiklik antidepresanlar, hidroklorotiazid'dir (2).

İlaç kullanımına bağlı oluşan pulmoner toksisitenin saptanmasında, Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile yapılmış çalışmalar vardır. Kemoterapötik ajanlara bağlı olarak oluşan pulmoner toksisitenin erken dönem histolojik bulguları, alveoler epitelyal hasara bağlı alveoler boşluğa sıvı ve protein kaçağı ve tip 1 pnömositlerde fokal nekrozdur. Geç dönemde ise fibrozis ve septal hücre proliferasyonu izlenmektedir (3). Erken dönemde kemoterapiye bağlı epitelyal hasarın yaygınlığının saptanmasında, Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile pulmoner permeabilite değişiklikleri incelenmiştir. Kronik lenfositik lösemili hastalarda kemoterapi sonrası epitelyal permeabilitede artış saptanmıştır (4). Yine Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi kullanılarak, bleomisin ile tedavi edilen hastalarda akümüle olan doz ile korelasyon gösteren pulmoner epitelyal permeabilite değişiklikleri ve klirenste hızlanma gösterilmiştir (5).

Diğer bir çalışmada ise amiodaron ile tedavi edilen ve pnömonitis gelişen hastaların hepsinde pulmoner epitelyal permeabilite artarken, dilate kardiomyopati gelişen 10 hastada ise klirens değerleri normal olarak bulunmuştur (6).

Endojen maddelerin çoğu, vazoaktif aminler, vazoaktif peptidler, prostoglandinler akciğerler tarafından kandan alınırlar. Kimyasal yapılarının endojen maddelere benzerliğinden dolayı pek çok ilaç ve kimyasal madde, sıklıkla, akciğerler tarafından benzer şekilde sistemik klirens uğrarlar. Böyle bir durumda kimyasal maddenin akciğerlere ulaşma yolu vasküler yoldur ve gaz değişiminin gerçekleştiği alveolokapiller membranın alveolar yüzeyi potansiyel toksik maddelerin giriş yoludur (7). Alveolar alanda tip 1 ve tip 2 hücrelerinin amin içeren endojen ve eksojen kaynaklı maddelerin metabolizmasında rol oynayan amin oksidaz (flavin içeren monooksijenaz) aktivitesine sahip oldukları gösterilmiştir (8) ve immunohistokimyasal çalışmalarla da akciğerlerdeki ilaç metabolizmasının bronş, bronşiol ve alveol duvarında gerçekleştiği gösterilmiştir. Klorfentermin gibi yapısında amin grubu içeren ilaçların akciğerlerde fosfolipidozise neden oldukları bildirilmiştir (9).

Fluoksetin günümüzde en sık kullanılan SSRI grubu antidepresif ilaçtır (10). Yapısında amin grubu içermektedir ve amiodarona benzer şekilde amfilik katyonik yapıdadır. Literatürde fluoksetinin akciğer toksisitesine neden olduğu vakalar bildirilmiştir. Fluoksetin ile tedavi edilen bir hastada semptom olmaksızın, akciğerde kazeifikasyon göstermeyen dev hücreli granülomlar, intersisyel pnömoni ve nekrotizan olmayan vazkülitis oluşmuştur. İlacın kesilmesinden sonra nodüllerde rezolüyon izlenmiş ve akciğer grafisi 9 ay sonra normale dönmüştür (11). Yine bir hastada fluoksetine bağlı progresif dispne, akciğerlerde infiltrasyon ve restriktif akciğer hastalığı gelişmiştir ve patolojik bulguların hipersensitivite pnömonitisi ile uyumlu olduğu ve pulmoner fosfolipidozis varlığı bildirilmiştir (12). Benzer klinik ve laboratuvar bulguları olan başka bir hastada fluoksetinin kesilmesinden 3 ay sonra bronkoalveoler lavaj bulguları normale dönmüştür (13).

Maprotilin ise tetrasiklik yapıda olup trisiklik antidepresanlara benzer şekilde yapısında amin grubu içermektedir. Bir çalışmada yüksek doz trisiklik ve tetrasiklik antidepresif ilaçların (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin, mianserin ve maprotilin) izole edilmiş ventile ve perfüze rat akciğerlerine perfüze aracılığı ile verilmesinden sonra elektron mikroskobu ile yapılan incelemede doz ile korelasyon gösteren pulmoner ödem bildirilmiştir (14).

Bu çalışma depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ve yapılarında amin grubu içeren fluoksetin ve maprotilinin 4-6 haftalık tedavi periyodu sonunda, pulmoner epitelyal membran geçirgenliğine etkisinin olup olmadığının araştırılması amacıyla planlandı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m DTPA inhalasyon sintigrafisi yapılarak bu ilaçların akciğerler üzerine toksik etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER I

ALT SOLUNUM YOLLARININ MORFOLOJİSİ

Alt solunum yolları larenks, trakea, ekstrapulmoner ve intrapulmoner bronşlarla gittikçe dallara ayrılan ve küçülen bronşiolardan meydana gelmiştir. Trakea, bronşlar ve alveol içermeyen hava yollarının temel morfolojisi aynı olup, büyük oranda silyalı ve sekretuar hücrelerden oluşan yüzey epiteli ile destek görevi yapan bağ dokusu, inflamatuvar mediatör hücreler ve bezler içeren subepitelyal dokudan ibarettir.

a) Epitelyum :

Trakeal ve proksimal bronşial epitel yüksek silindirik ve küçük bazal hücrelerden oluşmuştur. Yalancı çok katlı epitel görünümündedir. Distal bronşlarda ve bronşiallerde epitel basit ve kısa silindirik bir görünüm alır.

Epitelde bulunan hücreler :

- 1) Silyalı hücreler
- 2) Goblet hücreleri
- 3) Seröz hücreler
- 4) İntermedier hücreler
- 5) Fırçamsı hücreler
- 6) Clara hücreleri
- 7) Nöroendokrin hücreler (K hücreleri)
- 8) Lenforetiküler hücreler

Silyalı hücrelerde Goblet ya da Clara hücrelerinin meydana getirdiği sekretuar hücreler epitelin büyük kısmını oluşturur. İntermedier, fırçamsı, bazal, lenforetiküler ve nöroendokrin hücreler daha az sayıda dağılım gösterirler.

b) Submukoza ve Lamina Propria :

Subepitelyal doku, bazal membran ve muskularis mukoza arasında yer alan lamina propria ve geriye kalan hava yolu dokusunu kapsayan submukozadan oluşur.

Lamina propria, trakea ve proksimal bronşlarda distal hava yollarına göre daha belirgindir. Esas olarak ince kapiller ağ ve retikülin fibrillerinden oluşur.

Submukoza, kıkırdak, kas ve diğer bağ dokusu elemanlarını, hava yolu fonksiyonu ve savunma mekanizmalarıyla ilişkili çeşitli hücrelerle, trakeobronşial bezlerin büyük bölümünü içerir (15).

ALVEOLOKAPİLLER MEMBRAN

Alveolokapiller membran iki bariyerden oluşur :

1) *Alveoler epitelyum* : Alveolü döşer ve sürfaktan da dahil olmak üzere alveolü döşeyen sıvı tabakasına destek sağlar. Üç farklı tip hücre içerir: Tip 1, 2 alveoler hücreler ve migratuar alveoler hücreler.

2) *Kapiller endotelyum* : Kapillerin luminal yüzünü sınırlayan endotelial hücre tabakasıdır. İntersisyel yüzey ile epitelyumdan ayrılır (16).

Alveolokapiller membran daha ayrıntılı olarak incelendiğinde ;

- 1) Sürfaktan içeren ve alveoler yüzey basıncını azaltan sıvı tabaka
- 2) Oldukça ince epitelyal hücrelerden oluşmuş alveoler epitelyum
- 3) Epitelyal bazal membran
- 4) Alveoler epitelyum ve kapiller membran arasında oldukça ince intersisyel yüzey
- 5) Kapiller bazal membran
- 6) Kapiller endotelial membran olarak farklı tabakalara ayrılabilir.

Alveoler epitelyal ve kapiller endotelial tabakaların hücreleri bazal membranları ile birbirlerine bağlıdır. Alveoler bazal membranın bir yüzünde kollagen, elastin, fibronektin, laminin, proteoglikanlar gibi matriks komponentleri ve bazı hücreleri içeren daha büyük doku boşluğu mevcuttur. Alveoler bazal membranın diğer yüzü daha incedir ve alveolokapiller membranın ince yüzü olarak adlandırılır. Alveole yakın bazı bölgelerde iki bazal membran genellikle birleşmişlerdir. Alveolokapiller membranın bazı bölümleri sıvının filtre edildiği ve alveoler boşluklara girmeden lenfatiklere doğru ilerlediği bölgelerdir (16).

Deneysel gözlemler sonucu endotelial ve epitelyal tabakaların permeabilite özelliklerinin farklı olduğu anlaşılmıştır. Endotel, hem sıvı hem de proteinlere daha geçirgendir. Bu sayede sıvı ve proteinler, prekapiller intersisyuma rölatif olarak kolay geçerler, ancak epitel tabakasının interselüler bağlantıları sayesinde alveole girişleri engellenir. Alveoler epitelin tip 1 ve tip 2 hücreleri sıkı bağlantıların, endotelial hücrelerin arasında ise daha az ve tamamlanmamış bağlantıların varlığı elektron mikroskopik incelemelerle ortaya konmuştur.

Perikapiller intersisyumda herhangi bir lenfatik kanal tanımlanmamıştır. Lenfatik kanallar peribronkovasküler intersisyumdaki ikinci sıra respiratuar bronşioler seviyesinde ayırt edilmişlerdir. Büyük lenfatik kanallar kontraktildir ve bu sayede sistemik venöz basınç artsa dahi, lenf venöz sisteme aktif olarak iletilebilir. Lenfatik kanalların sıvıyı hilusa doğru iten kontraktil aktivitesi mevcuttur ve bu kontraktil aktivite lenf kanallarının başlangıcında pompa görevi görerek, sıvının perikapiller intersisyumdaki filtrasyon yerinden ortadan kaldırıldığı peribronkovasküler boşluktaki lenfatiklere hareketini sağlar (16).

Birçok eleman içermesine rağmen alveolokapiller membran tek bir birim gibi çalışır. Kalınlığı yaklaşık olarak $1\mu\text{m}$ 'dir ve bu kalınlık bazı alanlarda yaklaşık $0.1\mu\text{m}$ 'ye düşmektedir. Pulmoner kapillerlerin kalınlığı ise $7\mu\text{m}$ 'dir. Böyle bir düzenlemede boyutları yaklaşık $9\mu\text{m}$ olan eritrositler kapillerde sıkışır ve alveolokapiller membran ile sıkı bir ilişki içine girerler, böylece gaz alışverişi için uygun bir ortam sağlanmış olur (7).

Normal yetişkinde, alveolokapiller membranın toplam yüzey alanı $50-100\text{ m}^2$ arasında değişir. Herhangi bir zamanda akciğer kapillerlerindeki total kan miktarı ise ortalama olarak $60-140\text{ ml}$ 'dir. Bu nedenle gaz değişimi hızla gerçekleşebilmektedir (17).

Normalde kapillerlerin endotel yüzeyinden intersisyel boşluğa geçen eriyikler ya kana geri dönerler veya lenfatik sistem boyunca ilerlerler. Ancak alveolün epitelyal yüzeyinde hasar veya değişim mevcut ise intersisyel boşluktaki eriyik alveole geçerek pulmoner ödeme neden olabilir. Bu duruma düşük basınçlı yüksek geçirgenliği olan pulmoner ödem denir ve akut respiratuar distres sendromunda görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde görülen yüksek basınçlı pulmoner ödemde ise sıvı normal membranlardan artmış intravasküler basınç nedeniyle alveole geçer. Yüksek geçirgenliği olan hastalıklarda alveoler sıvı, protein ve hücreleri de içerir. Alveoler membranı döşeyen sürfaktan, eriyiğin intersisyumdan alveoler boşluğa geçişini önlemede rol oynayabilir. Sürfaktan hidrofobik yapıda olduğu için sadece suda çözünen maddelerin alveoler boşluğa geçişini engelleyebilir (18).

Maddeler epitelyal membranı transselüler olarak veya por fonksiyonu gören interselüler bileşkedan ilerleyerek geçerler. Gazlar gibi yağda çözünen maddeler transselüler yolu kullanarak bu membranı kolayca geçebilir. Büyük hidrofilik bileşikler gerçek mekanizmaları bilinmemesine rağmen interselüler bileşkelere daha güç olarak geçerler. Bazı maddelerin bu membranı aktif transport gibi diğer yollarla geçtiği düşünölmektedir. Molekül ağırlığı ve iyonizasyon durumu eriyiğın membrandan geçip geçemeyeceğini belirleyen faktörlerdendir (7).

İLAÇLARIN EKSTRAHEPATİK METABOLİZMA YERLERİ

İlaçların ekstrahepatik metabolizma yerleri akciğerler, böbrekler, deri ve gastrointestinal mukozadır (19). Bu bölgelerdeki hücrelerin, daha düşük konsantrasyonlarda olmakla beraber karaciğerde bulunan ve ilaçların yıkımında rol oynayan enzimlerin büyük bir çoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. İlaçların ekstrahepatik yıkım oranları, karaciğerdeki yıkım miktarları ile karşılaştırıldığında bu oran düşük olabilir. Ancak bu ekstrahepatik yıkım yerleri ve oranları ilacın bazen istenen etki bazen de yan etki mekanizmaları açısından önem taşımaktadır.

Gaz değışiminin gerçekleştiği alveolokapiller membranın alveoler yüzeyi potansiyel toksik maddelerin bir giriş yoludur. Akciğerlere zararlı alabilecek maddeler gazlar ve partiküler maddeler (inorganik tozlar ve organik maddeler) bu yol ile akciğerlere ulaşırlar.

Akciğerlerin toksik maddelere maruz kalması vasküler yol ile de olabilir. Gerçekten de tüm vücudun venöz drenajının alveolokapiller membrana olması önemlidir. İyonize olmayan lipofilik ajanlar dolaşımdan kapiller endotelyum ve alveoler epitelyum hücrelerine veya bu bariyer aracılığı ile alveoler havaya geçebilirler (20,21). Sonuçta hava yoluyla vücuttan atılmış olurlar. Endojen ve eksojen aminler ise basit difüzyondan başka mekanizmalarla akciğere alınırlar (7).

ENZİMLER VE AKCİĞERLERDEKİ LOKALİZASYONLARI

Akciğerlerde ilaçlar veya kimyasal maddeleri metabolize eden enzimlerin esas fonksiyonu muhtemel kimyasal yaralanmalara karşı akciğerleri korumaktır. Böylece bu maddelerin akciğerlerde kalış süresi kısalmır, daha düşük farmakolojik ve toksikolojik aktiviteye sahip polar ürünler haline çevrilerek akciğer dokusundan daha kolay temizlenirler.

1970'li yıllarda akciğerlerin ilaçları metabolize etme kapasitesi az biliniyordu. Daha sonra yapılan çalışmalarla hem üst hem de alt solunum yollarında ilaçlar ve kimyasal maddeleri metabolize eden enzimlerin çoğu gösterilmiştir (8, 9,22, 23, 24).

Alt Solunum Yollarında Bulunan Enzimler

- Trakeobronşial alanda ;
 - Sitokrom p-450
 - Esteraz
 - Amin oksidaz (flavin içeren monoksijenaz)
 - Aldehit dehidrojenaz
 - NADPH-sitokrom p-450 redüktaz
 - Epoksit hidrolaz
 - Glutasyon S-transferaz B,C,E
- Bronşioler alanda ;
 - Sitokrom p-450
 - Amin oksidaz (flavin içeren monoksijenaz)
 - Aldehit dehidrojenaz
- Alveoler alanda ise tip 1 ve tip 2 hücreleri amin oksidaz (flavin içeren monoksijenaz) aktivitesini sahiptir ve bu kimyasal maddelerin bilinen spesifik toksisitelerinin nedenini kısmen açıklamaktadır (8, 9, 22, 23, 24, 25).

İmmunohistokimyasal çalışmalar akciğerlerdeki ilaç metabolizmasının bronş, bronşiol ve alveol duvarında gerçekleştiğini göstermiştir (9).

Endojen maddelerin ve ilaçların akciğerlerden temizlenmesi :

Endojen maddelerin çoğu, vazoaaktif aminler, vazoaaktif peptidler, prostoglandinler akciğerler tarafından kandan alınır. Biyoaktif aminlerin selektif alımı, bu maddelerin sistemik konsantrasyonlarının regülasyonunu ve akciğerin hemostatik fonksiyonlarının devamını sağlar. Sıklıkla kimyasal yapılarının endojen maddelere benzerliğinden dolayı, pek çok ilaç ve kimyasal madde akciğerler tarafından benzer şekilde sistemik klirens uğrarlar. Böyle bir durumda kimyasal maddenin akciğerlere ulaşma yolu vasküler yoldadır. Akciğerlerden geçerken sistemik sirkülasyondan temizlenmiş olurlar. Bu yolla akciğerlerde biriktiği gösterilen ilaçlar, narkotik analjezikler (morfin), antihistaminikler (difenhidramin), trisiklik antidepresifler (imipramin), antimalarial ilaçlar (quinakrin), analjezikler, antiaritmikler (prokainamid) ve beta blokerler (propranolol)'dir (26, 27).

İlacın akciğerlerde lokalizasyonu bazı durumlarda avantaj olur ve akciğerler depo görevi görerek, birkaç gün boyunca istenen kan ilaç düzeyinin sağlanmasına yardımcı olurlar. Bazı durumlarda ise akciğerlerdeki birikim bu organda toksisite ile sonuçlanır. Yapısında amin içeren ilaçların (örneğin; klorfentermin) akciğerlerde fosfolipidozise neden oldukları gösterilmiştir (9).

5-hidroksitriptamin gibi vazoaaktif aminlerin tutulum mekanizmalarının anlaşılması ile klorfentermin gibi yapısında amin grubu içeren ilaçların akciğerlerde fosfolipidozise neden olduklarının gösterilmesiyle (9) akciğerlere toksik etkisi olabilecek ilaçların sistemik kullanımlarının iyi planlanması önem kazanmıştır.

AEROSOL İNHALASYON SİNTİGRAFİSİ

Akciğer ventilasyon sintigrafisi esas olarak kripton-81, xenon-133 ve xenon-127 gibi radyoaktif gazlarla yapılır. Ancak son 10 yılda radyo aerosol kullanımı giderek daha popüler hale gelmiştir. Radyo aerosol akciğer görüntülemesi radyofarmasötik içeren buhar veya partikül dumanının inhalasyonu sonrasında bölgesel ventilasyon dağılımının görüntüsünü sağlar. Bu teknik Taplin ve Poe (28) ve Pircher ve ark. (29) tarafından 1965 yılında ayrı ayrı tanıtılmıştır. O zamandan beri bu görüntüleme yöntemi bronşial hava yolu açıklığı, pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda ventilasyon dağılımı, hava yollarından partikülün klirensi ve alveolokapiller membran permeabilitesi gibi değişik pulmoner süreçleri değerlendirmek için kullanılmaktadır.

AEROSOL KAREKTERİSTİKLERİ

Nonradyoaktif aerosol üretimi değişik pulmoner hastalıkları olan hastalarda tedavinin direk uygulanması veya akciğerlerin nemlendirilmesi amacıyla yıllardan beri kullanılmaktadır. Radyoaktif aerosoller benzer bir teknik ile (jet nebulizör kullanılarak) küçük volümdeki radyonüklid solusyonuna yüksek akımda hava veya oksijen uygulayarak buhar veya duman halinde higroskopik partiküllerin meydana getirilmesi ile oluşturulurlar. Bu partiküller eğer yeterince küçük ise inhalasyon esnasında hava yollarına gazlar gibi dağılırlar.

Radyoaerosol partikülleri akciğerlerde sedimentasyon ve yer çekimi etkisiyle depozisyona uğrarlar (30-32). Depozisyon yeri aerosol partikülünün boyutu ve hızına bağlıdır (31). Büyük partiküller proksimal hava yollarında depozisyona uğrarken, küçük ve uniform partiküller (submikronik veya 2µm'den küçük) alveol distaline kadar ilerler (33).

Aerosol partikül boyutu aerodinamik kitle çapı olarak tanımlanır ve değişik aletlerle ölçülebilir. Aerosol partiküllerinin oluşturulmasında boyutların uniform (monodispers) olması istenir. Ancak partiküller genelde az miktarda boyut farklılıkları gösterirler (polidispers). Geometrik standart deviasyon, aerosoldeki partikül çaplarının hangi değerler arasında olduğunu gösterir.

Obstrüktif hava yolları bozukluklarında proksimal bronşlarda oldukça fazla miktarda radyoaerosol birikimi izlenir. Genelde küçük partiküller ve gazlar daralmış hava yolları boyunca daha rahat ilerlerler (34).

Ventilasyonu değerlendirmek için radyoaerosol kullanımının avantajları, radyoaktif gazlarla yapılan çalışmalarda ihtiyaç duyulan ekspire edilen radyoaktiviteyi uzaklaştıracak bir sisteme ihtiyaç duyulmaması, çoğunlukla Tc-99m işaretli ajanların kullanılması ve bu nedenle radyoaktif gazlarla kıyaslandığında ucuz, kolay hazırlanabilir olmaları ve görüntü kalitelerinin daha iyi olmasıdır. Değişik akciğer patolojilerinde radyoaerosolün alveolar penetrasyonun iyi olmayışı ve santral depozisyon izlenmesi ve akciğerlerden gaz boşalması safhasının izlenememesi ise dezavantajlarıdır.

ALVEOLOKAPİLLER MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kullanılan ajanlar ve sahip olması gereken özellikler :

Alveolokapiller membranı değerlendirmek için çok farklı radyoaktif aerosol ajanlar kullanılmıştır. Kullanılan maddenin fiziksel özellikleri ve o alanın bölgesel perfüzyonu, radyoaktif aerosolün membranı geçme hızını belirleyecektir. Kullanılan radyoaktif aerosolün boyutu, molekül ağırlığı, hidrofilik ya da lipofilik yapıda olması, polaritesi, akciğerde strüktürel yapılara bağlanması ve metabolize olması, membranı geçme hızını belirleyen özelliklerdir.

Aerosol boyutu: Bölgesel ventilasyon ve alveolokapiller membran permeabilitesini değerlendirirken kullanılan ajanın küçük partiküllü olması istenir. Çünkü küçük partiküller küçük hava yollarında distale kadar ilerler. Mukosilyer klirens araştırılırken ise daha büyük partiküller istenir. Çünkü büyük partiküller daha proksimal hava yollarında depozisyona uğrar ve silyalı epitelden transportları değerlendirilebilir.

Molekül ağırlığı: Ajanın moleküler ağırlığı alveolokapiller membran permeabilitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Düşük moleküler ağırlıklı maddeler membranı hızla geçerler. Çünkü bunlar alveolokapiller membranın por büyüklüğüne göre rölatif olarak küçüktürler. Örneğin moleküler ağırlığı 163 dalton olan Tc-99m perteknetatın alveoler klirensi, moleküler ağırlığı 492 dalton olan Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensinden daha hızlıdır (35,36). Tc-99m ile işaretli albumin ve In-111 transferrin gibi büyük moleküllerin alveoler klirensi ise oldukça yavaştır (35,36).

Bölgesel perfüzyon miktarı: Bölgesel perfüzyon miktarı da alveolokapiller membran permeabilitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Tc-99m HMPAO gibi yağda çözünen maddeler çok kısa bir zaman dilimi içerisinde klirens uğrarlar ve bu hızlı klirens vasküler perfüzyona bağlıdır. Bundan dolayı, pulmoner emboliye bağlı kan akımı azalması olan olgularda, klirens fokal olarak gecikmiş olabilir (37).

Hidrofilik ya da lipofilik yapıda olma: Hidrofilik yapıda olan ajanlar hücreler arası porlar aracılığı ile klirens uğrarken, lipofilik ajanlar ise tüm alveoler yüzeyden klirens uğrarlar.

Akciğerlerde strüktürel yapılara bağlanma: Moleküler ağırlığı Tc-99m DTPA'ya benzemesine rağmen Tc-99m fitat ve Tc-99m pirofosfat gibi maddelerin alveoler klirensinin Tc-99m DTPA'nın klirensi kadar hızlı olmaması, bunların alveoler strüktürel yapılara bağlandığını düşündürmektedir (37).

Stabil olması: Aerosol üretimde kullanılan radyonüklidlerin taşıyıcı moleküle sıkıca bağlanmaları önemlidir. Çünkü aerosolizasyon esnasında serbest perkeketat veya diğer substantlara ayrılma radyo aerosolün klirens hızını değiştirir.

Metabolize olmaları: Ayrıca bu radyo aerosollerin akciğerlerde metabolize olmaları, daha küçük yıkım ürünlerinin daha hızlı klirens uğramasına neden olur ve pulmoner klirens değerleri değişir.

Bu bilgiler ışığında alveolokapiller membran bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılacak radyo aerosolün sahip olması gereken özellikler ;

- Düşük yağda çözünürlük
- Membrandan aktif transporta uğramaması
- Kimyasal olarak nötral yapıda olması
- Radyofarmasötiğe sıkıca bağlanması
- Akciğerlerde bulunduğu sürede metabolize olmamasıdır.

Tablo 1, bugüne dek literatürde kullanılan radyo aerosol ajanları göstermektedir (38).

Radyo aerosoller	Klinik Kullanımı
Tc-99m DTPA	PE, PEK
Tc-99m fitat	VG
Tc-99m sestamibi	PEK
Tc-99m perteknetat	PEK
In-111 klorür	VG
Tc-99m α -D-glikoz 1-fosfat	VG
Tc-99m renyum sülfür	VG
Tc-99m sülfür kolloid	VG
Tc-99m pirofosfat	VG
Tc-99m glikoheptonat	PEK
Tc-99m insan serum albumini	VG, PEK
Cr-51 EDTA	PEK
Technegas	VG
I-123 IMP	AT, PEK
Pertechnegas	PEK
Tc-99m HMPAO	AT
In-111 transferrin	PEK
In-111 DTPA	VG, PEK
In-113m transferrin	PEK
In-113m kolloid	VG
Tc-99m dekstran	PEK
Ga-67 sitrat aerosol	İG
Ga-67 desferoksamin	PEK
Tc-99m polistren	VG
Tc-99m tobramisin	İDP
Tc-99m amfoterisin B	İDP

Tablo 1 : Radyo aerosol ajanlar (38)

(PE : Pulmoner emboli, PEK : Pulmoner epitelyal klirens, AT : Akciğer toksisitesi, İG : İnflamasyon görüntülemesi, İDP : İlaç dağılımı ve penetrasyonu, VG : Ventilasyon görüntüleme)

Alveolokapiler membran geçirgenliğini göstermede en sıklıkla kullanılan ajan Tc-99m DTPA'dır. Moleküler ağırlığı 492 daltondur ve uygun nebulizasyon ile çoğunun çapı 2 µm'den küçük olan submikronik partiküller elde edilir. Stabil bir bileşiktir. Sağlıklı kişilerde Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensi bireysel farklılıklar göstermektedir. Fakat genellikle yarılanma süresi ($T_{1/2}$) 50-80 dakika (dk) arasında değişir (1). Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisinden elde edilen klirens değerleri değişik akciğer patolojilerinde devam eden akciğer harabiyetini göstermede sensitif, noninvaziv, akciğerleri bölgesel ve global değerlendirme imkanı olan, ucuz bir yöntemdir.

Tc-99m DTPA klirens hesabı, akut patolojilerde olduğu kadar kronik patolojilerde de epitelyal permeabilite değişikliklerini saptamada sensitiftir (39). Bu yöntemle sigara etkilerinin (40,41) ve kokain kullananlarda oluşan akut inflamasyonun (42) reversibl olduğu gösterilmiştir. Vasküler komplikasyonu olan diabetik hastalarda ise muhtemelen alveoler dokunun kalınlaşmasına bağlı klirens yavaşlamış olarak bulunmuştur (43).

Asemptomatik akciğer hastalıklarının erken tanısında da faydalı olduğu düşünülmektedir. Sistemik sklerozisli hastalarda Tc-99m DTPA klirensinin hızlanmış olması fibrotizan alveolitis tanısını desteklemektedir (44). Yine akciğer ve meme kanseri nedeniyle tedavi gören hastalarda, tedavi esnasında Tc-99m DTPA klirensinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır ve bu değişikliklerin bir yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (45).

Ayrıca Tc-99m DTPA'nın bronşial klirensinin de olduğu ve bu klirensin alveoler klirensin 1/3'ü kadar hızlı olduğu öne sürülmüştür (43). Alveoler klirens ölçümlerinin klinik kullanım alanları tablo 2'de gösterilmiştir.

Klinik kullanım alanları
ARDS (yüksek permeabiliteli ödem ile yüksek basınçlı ödemin ayırıcı tanısında)
Hyalin membran hastalığı
Pnömosistis karini pnömonisi
İntersiyel akciğer fibrozisi
Sarkoidozis
Astma
İlaç toksisitesi
Obliteratif bronşiolitis
Progresif sistemik sklerozis
İdiopatik pulmoner fibrozis
Çöliak hastalığı

Tablo 2: Alveoler klirens ölçümlerinin klinik kullanım alanları (1)

ALVEOLER KLİRENSİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1) Tekniğe Ait Faktörler :

Inhalasyon paterni: İnhalasyon esnasında normal tidal volümde soluma alveoler yüzeye ulaşacak aerosol miktarını artırırken, yüzeyel soluma büyük hava yollarında depozisyonu artırır (46).

Hasta pozisyonu: Hasta ayakta iken tetkik yapıldığında, üst zonlarda alt zonlara oranla daha hızlı bir klirens mevcuttur. Ancak ayakta ve supin pozisyonda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda her iki durumda da üst zonlardan klirensin hızlı olduğu gösterilmiştir (47).

Inhalasyon süresi: Radyo-aerosolün inhalasyon süresi de oldukça önemlidir. Alveoler klirensi değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda inhalasyon süresi 2-3 dakikadır. Daha uzun süreli inhalasyonlarda, radyo-aerosolün erken dönemdeki hızlı klirensi görüntülenemeyebilir (46).

Çekim süresi: Çekim süreleri sadece 7 dakikadan birkaç saate kadar değişen çok sayıda değişik görüntüleme protokolleri vardır. Hastanın genel durumu kötü olduğunda 7 dakikalık görüntüleme protokolünün alveoler klirensi değerlendirmede yeterli olduğu bildirilmiştir (1).

Zemin aktivite düzeltilmesi : Bazı araştırmacılar öncelikle vasküler yüzey, daha sonra göğüste yumuşak dokular tarafından absorbe edilen zemin aktivitenin, değerlendirilmeye alınmadığında hataya yol açacağını düşünürken, bazıları ise bu aktivitenin çok küçük miktarlarda olduğundan göz ardı edilebileceğini söylemektedirler (1). Sadece tek bir akciğeri ventile olan 5 hastada yapılan bir çalışmada zemin aktivite düzeltilmesi yapılan ve yapılmayan hesaplamalar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (48).

Normal alveoler klirens sıklıkla monoeksponensiyel eğri şeklindedir. Sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan hyalin membran hastalığı, ARDS ve oleik asid ile oluşturulmuş pulmoner toksisitede klirens eğrisi biekspansiyel veya multiekspansiyel olarak izlenir. Bunun alveolokapiller membranın farklı bölgelerinin farklı derecelerdeki harabiyetine bağlı olduğu düşünülmüştür (49).

Normal şartlar altında inhale edilen Tc-99m DTPA'nın % 2-3'ü pulmoner lenf akımıyla uzaklaştırılırken (50), akciğer patolojilerinde lenfatik sistemdeki aerosol oranı artar ve alveoler klirens lenf akımından daha fazla etkilenir (51).

2) Hastaya Ait Faktörler :

Sigara içmeyen hastalarda cinsiyet, boy ve alveoler klirens arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (52). Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensi sigara içen hastalarda tüm akciğerde artmaktadır (53) ve kan karboksihemoglobin seviyelerindeki artışla orantılıdır (54,55). Artmış hız, hastanın sigara içme hikayesinden çok, son kullanma zamanı ile ilgilidir. Klirens hızı hangi miktarda sigara içilirse içilsin daha fazla artmayacak maksimum bir değere ulaşabilir (56). Değerler normale dönebilir ancak en azından 7 gün süreyle sigara içmemeyi gerektirir (40). Sigarayı bıraktıktan 24 saat sonra alveoler klirens değerleri yavaşlamaya başlar (55). Sigara içmeye yeni başlayanlarda klirens hızı artar ve sigarayı bıraktıktan günler sonra normale döner (57). Sigaranın bu etkileri obstrüktif hava yolu hastalığının varlığı veya yokluğu ile ilgili değildir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan birkaç yıldır sigara içmeyen hastalarda, sigara içmeyen bireylerdekine benzer klirens hızı izlenir (58).

Bronşial hipersekresyon olan sigara içen kişilerde muhtemelen partiküllerin mukusa yapışması nedeniyle periferik klirens oranla daha yavaş bir santral radyo-aerosol klirensi mevcuttur (59). Normalde, akciğer üst zonlarıyla alt zonları arasında izlenen klirens farkı sigara içenlerde de bulunur (60,61). Artmış klirens hızları nikotinin kendisinden ziyade dumandaki partikül komponentiyle ilgili gibi gözükmemektedir (57,62). Bir diğer görüş de, sigara içenlerin akciğerinde artmış oksidasyon sonucu Tc-99m DTPA'nın ayrışmasının bu bireylerde klirens hızını değiştiriyor olmasıdır (63).

Sigara içenlerde ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde herhangi bir anatomik anormallik izlenmemesine rağmen (64) birçok araştırmacı sigara içenlerdeki artmış alveoler klirensi interselüler porlardaki sayı ve/veya büyüklük değişikliklerine bağlamaktadır. Sigara içmek Tc-99m perteknetat gibi daha küçük moleküllerin (65) veya Tc-99m pirofosfat (66) gibi daha büyük moleküllerin alveoler klirens hızında Tc-99m DTPA'daki gibi büyük değişikliklere neden olmaz. Tablo 3 alveolokapiller membrandan radyo-aerosol klirensini değiştiren durumları göstermektedir (1).

1. Hızlanmış Klirens

A) İatrojenik Nedenler

- Sigara içmek
- Armuş akciğer volümü
- Egzersiz, PEEP, CPAP
- İPPV tedavisi
- Yüksek frekanslı ventilasyon
- %50'lik oksijene maruz kalmak
- Radyofarmasötüğün yetersiz bağlanması (serbest perteknetat)
- Distile su kullanılan ultrasonik nebulizör tedavisi

B) Pulmoner bozukluklar

- Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)
- Hyalin membran hastalığı
- Pnömosistis karini pnömonisi
- Lejyoner hastalığı
- Sitotoksik alveolitis
- Kaposi sarkomu
- Ekstresek alerjik alveolit
- Sarkoidoz
- Asbestoz
- Maden işçileri pnömokonyozu
- Silikozis
- İdiopatik pulmoner fibrozis
- Progresif sistemik skleroz
- Ozona maruz kalma
- İlaca bağlı pnömonitis
 - Amiodaron
 - Bleomisin
- Çöliak hastalığı
- Terapötik radyasyon
- Obliteratif bronşiolitis
- Kokain

C) Deneysel durumlar

- Kimyasal uygulama
 - Trombin
 - Hidroklorik asit
 - Oleik asit
- Odun dumanına maruz kalma
- Sürfaktan harabiyeti
- Akciğer kontüzyonu

2. Yavaşlamış Klirens

A) İatrojenik

- Büyük partikül oluşumu

B) Pulmoner durumlar

- Primer alveoler proteinozis
- Primer siliyer diskinezi

Tablo 3 : Radyo aerosol alveoler klirensini değiştiren koşullar (1)
(PEEP : Pozitif end expiratuvar basınç, CPAP : Sürekli pozitif hava yolu basıncı,
İPPV : İntermittan pozitif basınçlı ventilasyon)

GENEL BİLGİLER II

DEPRESYON

Elem, keder, üzüntü duyguları çeşitli istenmeyen yaşam olaylarına karşı ortaya çıkan ve normal olarak kabul edilen duygusal değişimlerdir. Bu duygular kısa süreli ve fazla yoğun olmadığından özel tedavi gerektirmez. Buna karşılık depresyon hastalığı yaşam boyu devam edip epizodik ve tekrarlayıcı bir gidiş gösteren, genetik yatkınlıkla ilişkili, kendine özgü bulgu ve belirtileri taşıyan tedavisi mümkün bir hastalıktır. Herkes tarafından kabul edilmese de depresyonun ortaya çıkışından beyin disregülasyonu birinci derecede sorumlu olup, biyolojik ve psikolojik tedavi yaklaşımlarından fayda görür.

Depresyon toplum sağlığı açısından en yaygın görülen ruhsal sorunların başında gelir. Çeşitli alan taramalarının ortalamasını göre depresyona yaşam boyu yakalanma riski -bipolar hastalar hariç- erkeklerde % 8-12, kadınlarda % 20-26 arasında bulunmuştur. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni genetik, psikolojik ve sosyal nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Depresyonun yaygın olarak bulunmasının yanı sıra bir diğer önemli özelliği depresif nöbetlerin tekrarlayıcı niteliğidir. Majör depresyon geçiren bir kişide beş yıl içinde yeniden hastalanma olasılığı % 70'dir. Tedavi edilmeyen hastalarda kronikleşme görülür ve bu da hastalığın tedavi şansını azaltır. Depresyon tanısı almış hastalarda yaşam boyu intihar riski % 15'dir. Buna karşılık hastaların ancak % 25'inin birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanınabildiği ve bunların da ancak % 25'inin uygun bir tedavi gördüğü belirlenmiştir (67).

Depresyon çeşitli medikal hastalıklarla bereber sık görülür. Genel hastane popülasyonu içinde çeşitli hastalıklar nedeniyle yatan hastalar arasında anksiyete-depresyon bozukluklarının oranı % 40-50 arasında bulunmuştur. Tüm bunlar depresyonun iyi tanınması ve tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Depresyon tedavi edildiği zaman tam olarak düzelen ve sekel bırakmayan bir hastalıktır.

Tanı :

Literatürde depresyon tanısı oldukça karışık ve tartışmalıdır. Endojen, nonendojen, nörotik-psikotik tartışmaları tedaviye yönelik pratik bir yarar sağlamadığı gibi tanıyı daha da karmaşık hale sokmuştur. Pekçok hastada genetik bir yatkınlığın yanı sıra hastalığı başlatan çevresel uyaranlar bir arada bulunur.

Depresyon tanısı koymada pekçok laboratuvar test kullanılmakla birlikte (EEG, BBT, MRI, SPECT, PET vb) kesin bir biyolojik test yoktur. En çok kullanılan Deksametazon Supresyon Testi olmakla birlikte nonspesifiktir ve ancak % 50-70 oranında pozitif bulunur.

Etiyoloji :

Depresyonu açıklamaya yönelik hipotezleri genel olarak üç grupta toplayabiliriz (67).

1) *Psikolojik model:* Freud, depresyonda obje kaybının önemine değinip, gerçek ya da hayaldeki sevgi objesinin kaybedilmesi ve buna karşı duyulan suçluluk duygularıyla agresyonun kendine yönelmesinin depresyona yol açtığını ileri sürerken Bibring ise, ego ideallerine erişilemeyişi sonucu benlik saygısında azalma ve buna ikincil gelişen agresyonun depresyona yol açtığını ileri sürmüştür. Psikanalitik teori ve uygulamaların değişmesiyle depresyonu açıklamaya çalışan yeni teori ve yaklaşımlar ortaya konulmuştur. Beck'e göre, bireyin kendine, dış dünyaya ve geleceğe yönelik görüş ve düşünceleri, erken yaşlarda öğrenilen olumsuz deneyimler ve bunun sonucunda oluşan bilişsel (kognitif) çarpıklıklar depresyona neden olmaktadır. Yaşamda daha sonra karşılaşılan değişik yaşam olayları, ümitsizlik ve yetersizlik duygularına yol açarak depresyonun oluşumuna sebep olmaktadır.

2) *Biyolojik model:* Antidepresif ilaçların tedavi alanına girmesiyle ilgi ve dikkatler daha çok depresyonun biyolojisi üzerine çevrilmiştir. MAOI ve trisiklik antidepresif ilaçların beyin nörotransmitterleri üzerindeki etkisinin anlaşılmasıyla depresyondaki biyolojik amin eksikliği ve manide ise fazlalığı hipotezi geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda depresyona norepinefrin ve serotonin azlığının yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu iki nörotransmitterin azalmasının yanı sıra presinaptik ve postsinaptik reseptörlerdeki değişik stabilite ve sensitivitenin de depresyonda rol oynadığı düşünülmektedir.

Yine depresyonda beyin anomalileri, endokrin bozukluklar, uyku ritm bozuklukları ve genetik yatkınlığa ilişkin çalışmalar depresyonun oluşumunda biyolojik bir bozukluğun etkili olduğuna ilişkin görüşleri desteklemektedir.

3) *Bütünleştirici model*: Depresyonun davranışsal, yaşantısal ve kimyasal süreçlerin kesiştiği bir “ortak son yol” olarak tanımlayan, biyolojik yatkınlık ve gelişimsel defisitlerde, fizyolojik ve psikolojik zorlanmanın önemini belirten modeldir.

Depresyon klinik olarak iki şekilde görülür:

- Major Depresyon
- Distimi (Depresif-Nöroz)

DSM-III-R

Majör Depresyon Tanı Kriterleri

Aşağıda belirtilenlerin en az beş tanesi aynı anda bulunmalıdır. (Belirtilenlerden bir tanesi depresif ruh hali ya da haz alma duygusu ve ilgilerde azalma olmalıdır.)

Bu belirtiler en az iki hafta sürmelidir.

- 1) Depresif ruh hali (Çocuk ve gençlerde hırçınlık)
- 2) Haz alma duygusu ve ilgilerde azalma
- 3) İştah azalması ve kilo kaybı ya da iştah artması ve kilo alma (aylık vücut ağırlığının % 5'inden fazla)
- 4) Hemen her gün uykusuzluk ya da uyku hali
- 5) Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon
- 6) Hemen her gün yorgunluk ve enerji kaybı
- 7) Değersizlik ya da ağır ve uygun olmayan suçluluk duyguları
- 8) Hemen her gün kararsızlık ya da düşünme ve konsantre olma yeteneğinde azalma
- 9) Tekrarlayıcı ölüm ve intihar düşünceleri

Distimi (Depresif-Nöroz) Tanı Kriterleri

1) En az son iki yıl içinde günlerinin yarısından fazlasını depresif ruh hali (çocuk ve gençlerde hırçınlık) içinde geçirmek

2) Depresif ruh halinin yanı sıra aşağıda belirtilenlerden en az ikisi bir arada bulunmalıdır.

- a) İştah azalması ya da artması
- b) Uykusuzluk ya da aşırı uyuma
- c) Enerji azalması ya da yorgunluk
- d) Benlik saygısında azalma
- e) Konsantrasyon azalması ya da karar verme güçlüğü
- f) Ümitsizlik duyguları

3) İki yıl içinde (çocuk ve gençlerde bir yıl) iki aydan fazla süren, erişkinlerde depresif ruh hali, çocuklarda hırçınlık belirtilerinde bir iyileşme olmayışı (67).

Depresyon Farmakoterapisi :

Depresyon tedavisinde farmakoterapinin yaşamsal bir önemi vardır. Farmakoterapi konusunda karar verebilmenin ilk koşulu doğru tanı koyma ve değerlendirmedir.

Hatırlanması gereken önemli bir husus depresif spektrum içindeki hastaların ortalama % 70'inde tek bir ilaç tedavisinin yeterli olduğudur. Bir diğer önemli nokta ise antidepresif ilaçların etkisinin 3-4 hafta içinde ortaya çıktığının bilinmesidir.

Depresyonda farmakoterapinin etkili olup olmadığının belirlenebilmesi için kullanılan ilacın doz ve süresinin saptanması gerekir. Çoğu kez olduğu gibi yeterli süre ve dozda kullanılmayan ilaçlar hastanın güvenini azaltıp depresyonun kronikleşmesine ve zaman yitimine yol açar.

Depresyon farmakoterapisi depresyon etiyolojisindeki biyokimyasal hipotez üzerine kurulmuştur. Bu konudaki en önemli hipotezler depresyonun beyindeki norepinefrin ve serotonin eksikliğinden kaynaklandığı ilkesine dayanır. Antidepresif ilaçların da olası etki mekanizması bu iki nörotransmitter düzeyinin artırılması ilkesine uygun olarak belirlenmiştir. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına uygun olarak iki grup içinde ele alınabilirler.

A) Siklik antidepresifler : Sinaptik aralığa salınıp hücre dışına çıkan nörotransmitterlerin tekrar geri emilimine engel olarak sinaptik aralıktaki noradrenalin ve serotonin düzeyini arttırmaları. Bu grup ilaçlar genelde her iki nörotransmitter üzerine etki yaparken, bazıları spesifik olarak tek bir nörotransmitter üzerine etki yaparak antidepresif etkiyi oluştururlar (Örneğin : Selektif serotonin reuptake inhibitörleri). SSRİ grubu antidepresiflerin etkinlik oranı klasik trisiklik antidepresiflerden farklı olmamakla birlikte yan etki profilinin düşük olması nedeniyle diğer antidepresiflerden ayrılırlar.

B) MAOI (Mono amino oksidaz inhibitörleri) : Bu grup ilaçlar intraselüler olarak noradrenalin ve serotonin parçalanmasına yol açan MAO enzimini inhibe ederek bu nörotransmitterlerin yıkılmasını engeller ve bu yolla noradrenalin ve serotonin artışına yol açarlar. Yeni antidepresif ilaçlar içinde yer alan RİMA (reversibl mono amino oksidaz inhibitörleri) grubu ilaçlar ise selektif ve reversibl olarak sadece MAO-A enzimini inhibe ederek daha spesifik etki ve daha düşük yan etki profili gösterirler.

Tablo 4 depresyon tedavisinde kullanılan antidepresif ilaçları göstermektedir.

Trisiklik Antidepresifler

İmipramin
Desipramin
Trimepramin
Klomipramin
Opipramol
Amitriptilin
Doksepin
Nortriptilin
Dibenzapin

Non-trisiklik veya atipik trisiklik antidepresanlar

a) Tetrasiklik ilaçlar

Maprotilin
Mianserin

b) Bisiklik ve atipik trisiklik ilaçlar

Viloksazin
Trazadon
Amoksapin
Amineptin
Tianeptin

c) Amfetamin benzeri

Bupropion

SSRI antidepresifler

Fluoksetin
Fluvoksamin
Paroksatin
Sertralin

MAOI antidepresifler

a) Klasik MAOI ilaçlar

Fenelzin
Tranilsipromin
İzokarboksazid

b) RİMA grubu ilaçlar

Maklobemid
Bromoferamin

Tablo 4 : Antidepresif İlaçların Sınıflandırılması (68)

TRİSİKLIK ANTİDEPRESİFLER

Trisiklik antidepresif ilaçların en önemli özellikleri depresyonda belirgin iyileşme sağlamalarıdır. Genel olarak presinaptik nörondan sinaptik aralığa salınan noradrenalin ve serotonin geri emilimini engellerler. Klinik etkileri 3-4 hafta içinde ortaya çıkar. Etkinlik oranları % 60-70'dir. Ancak bireysel değişkenlik oldukça fazladır ve önceden tahmin yapmak oldukça güçtür. Bunun yanı sıra yan etkileri oldukça fazladır ve yüksek dozda alındığında ciddi toksik belirtiler ve ölüm ortaya çıkabilir. Normal şahıslarda öforizan ve keyif verici etkisinin olmayışı, psikolojik bağımlılık yapmayışı olumlu yönleridir (69).

Trisiklik antidepresifler major depresyonda mizaçta canlanma, günlük yaşam ve fiziksel aktivitede artış, uyku ve iştah bozukluklarında düzelme ve depresif içerikli düşünce yapısında değişikliğe neden olurlar. Major depresyon dışında, panik bozukluk, yeme bozuklukları, atipik depresyon, distimik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, agorafobi ve yaygın anksiyete bozukluklarında da kullanılır (67).

Yaygın olarak görülen yan etkileri (70):

1) Antikolinergik : Ağız kuruluğu, kabızlık, gastrik irritasyon, idrar tutukluğu, bulanık görme

2) Otonomik : Postural hipotansiyon, çarpıntı, titreme, intrakardiyak ileti yavaşlaması, aşırı terleme, kan basıncında artma

3) Nörolojik : Stimülasyon, sedasyon, deliryum, myoklonik kasılmalar (genellikle yüksek dozlarda), bulantı, konuşmada tutukluk, oldukça nadir olmak üzere ekstrapiramidal belirtiler

4) Hepatik : % 0.5-1 hastada karaciğerde toksisite (İlacın kesilmesinden birkaç hafta sonra karaciğer fonksiyon testleri normale döner.)

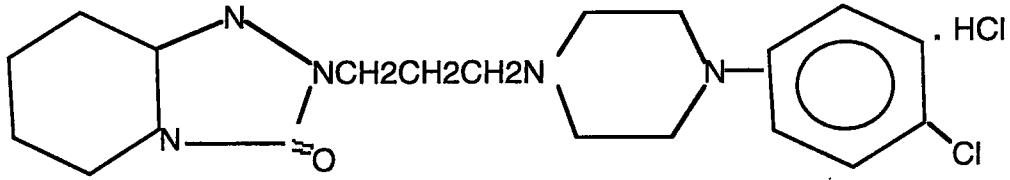
5) Diğer : Kilo değişimleri, libido azlığı, ereksiyon ve ejakülasyon güçlüğü, empotans

Ayrıca literatürde aşırı doz kullanımında nonkardiyojenik akciğer ödemi ve ARDS gelişen vakalar bildirilmiştir (71-72).

Trisiklik antidepresif ilaçların yan etkilerinin fazla olmasından dolayı SSRI ve tetrasiklik antidepresif ilaçlar geliştirilmiştir.

MAPROTİLİN

Trisiklik bileşiklerin modifiye edilmiş bir türevidir, orta halkada etilen köprüsü içeren tetrasiklik yapıda bir antidepresandır. Serotonin geri emilimini etkilemez. Selektif olarak noradrenalin geri emilimini bloke eder. Antihistaminik ve antikolinergik etkinlik gösterir.



Şekil 2 : Maprotilinin kimyasal yapısı (73)

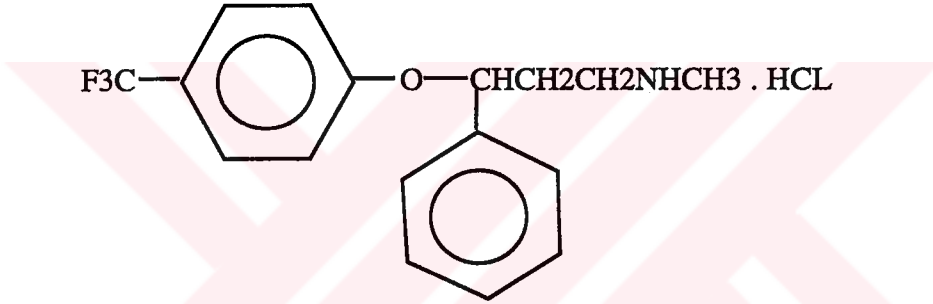
Maprotilinin günlük ortalama kullanım dozu 75-200 mg'dır. Yarı ömrü ortalama 43 saattir. Eliminasyon hızı bireyler arasında nispeten fazla değişkenlik gösterir. Trisiklik antidepresif ilaçlar ile karşılaştırıldığında daha az sedatif ve antikolinergik etki gösterir. Bununla birlikte etkinlik ve tedavi etkisinin başlama süresi açısından trisiklik antidepresif ilaçlara bir üstünlük gösterilememiştir.

Allerjik reaksiyonlara ve deri lezyonlarına ise daha sık sebep olurlar. Yüksek dozlarda epileptik nöbetler görülmesi nedeniyle epileptik hastalarda kullanılmamalıdır (68).

FLUOKSETİN

İlk geliştirilen ve günümüzde en sık kullanılan SSRI grubu antidepresif ilaç fluoksetindir (10). Fenilpropilamin türevidir; amfilik katyonik bir ilaçtır, yapıca amfetaminlere benzer. Noradrenerjik ve dopaminerjik mekanizmaları pek etkilemez (7). Diğer nörotransmitter ya da reseptörlerde etkisinin olmayışı ya da çok az etkili oluşu spesifik etkisinin yanı sıra istenmeyen etkilerinin de ortaya çıkışını azaltmıştır.

Fluoksetinin günlük kullanım dozu 5-50 mg'dır. Yarı ömrü 2-3 gündür. Karaciğerde demetilasyon ile aktif metabolitine dönüşür. Metabolitinin yarı ömrü ise 7-9 gündür. Metabolitinin aktivitesi fluoksetine eşdeğerdir. Fluoksetin sitokrom p-450 inhibisyonu yaptığından, trisiklik antidepresifler, trazodon, barbitüratlar, lorazepam ve oksazepam dışında, benzodiazepinler, karbamazepin, narkotikler, nöroleptikler, nifedipin, fenitoin, valproat ve verapamilin kan düzeylerini ve yan etkilerini artırırlar. Genel olarak fluoksetin kesildikten sonra yeni bir antidepresif tedaviye başlamak için beş hafta ara vermek gerekmektedir. Bunun nedeni ise ölümle sonuçlanabilecek serotonin sendromuna yol açmamaktır. Muskarinik, histamin H₁, 5-HT₁, 5-HT₂, alfa 1 ve alfa 2-adrenerjik reseptörleri etkilemediğinden yan etkileri azdır.



Şekil 1: Fluoksetinin kimyasal yapısı (73)

Yan etkileri açısından trisiklik ve heterosiklik antidepresif ilaçlar ile karşılaştırıldığında; postural hipotansiyon, taşikardi, görme bozukluğu, ağız kuruluğu ve sedasyon gibi yan etkilerinin olmayışı avantajlarıdır. En sık görülen yan etkileri ise bulantı, anoreksi, diare, anksiyete, uykusuzluk ve baş ağrısıdır (68).

Ayrıca manik depresif hastalık nedeniyle fluoksetin ile tedavi edilen bir hastada hiç bir semptom olmaksızın, akciğerde kazeifikasyon göstermeyen dev hücreli granülomlar, intersisyel pnömoni ve nekrotizan olmayan vazkülitis oluşmuştur. İlacın kesilmesinden sonra nodüllerde rezolüyon izlenmiş ve akciğer grafisi 9 ay sonra normale dönmüştür (11). Yine bir hastada fluoksetine bağlı progresif dispne, akciğerlerde infiltrasyon ve restriktif akciğer hastalığı gelişmiştir ve patolojik bulguların hipersensitivite pnömonitisi ile uyumlu olduğu ve pulmoner fosfolipidozis varlığı bildirilmiştir (12). Benzer klinik ve laboratuvar bulguları olan başka bir hastada fluoksetinin kesilmesinden 3 ay sonra bronkoalveoler lavaj bulguları normale dönmüştür (13).

Fluoksetin depresyon tedavisinin yanı sıra obsesif kompulsif bozukluklar, panik bozuklukları, blumia nervosa tedavisinde de etkili bulunmuştur.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma grubuna Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği tarafından takip edilen 3'ü erkek, 22'si kadın toplam 25 hasta dahil edildi. 7 hasta genel anksiyete bozukluğu, 7 hasta distimi, 3 hasta major depresyon, 4 hasta konversiyon bozukluğu, 1'er hasta atipik depresyon, psikojenik baş ağrısı, insomnia ve panik atak tanılarıyla izleniyordu.

Fluoksetin ve maprotilin tedavisi başlanan hastalara tedavi öncesi ve tedavinin başlangıcından 4-6 hafta sonra alveolokapiller membran permeabilitesini değerlendirmek amacıyla Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi yapıldı.

Psikiyatrik problemleri nedeniyle kooperasyon kurma güçlüğü olan hastalar ve psikiyatrik ilaç kullanımı, akut veya kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Ayrıca hastaların sigara içme anamnezleri ayrıntılı olarak alındı. Yine hastaların 4-6 haftalık tedavi periyodu boyunca, sigara içme paternindeki değişiklikler varsa kaydedildi. Bu dönemde ilacını düzenli kullanmayan ya da sigara içiminde değişiklik olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Fluoksetin Grubu

Hasta sayısı: 15

Cins: 2 erkek, 13 kadın

Yaş ortalaması: 39 ± 12

İlaç dozu: 20 mg/gün

Maprotilin Grubu

Hasta sayısı: 10

Cins: 1 erkek, 9 kadın

Yaş ortalaması: 32 ± 11

İlaç dozu: 75 mg/gün

Tc-99m DTPA (Dietilentriamin pentaasetik asit)

DTPA, Mallinckrodt Medikal BV'den (Technescan DTPA) küçük şişeler (vial) içinde liyofilize kitler şeklinde sağlandı.

Vial İçeriği

- Kalsiyum trisodyum dietilentriamin pentaasetat 25 mg
- Kalay (II) klorür 0.21mg
- Gentisik asit 0.25mg
- Sodyum klorür 12 mg

Bunlar azot gazı içerisindedir.

Tc-99m işaretleme öncesinde Tc-99m jeneratöründen (Ultrateckow FM, Mallinckrodt Medikal BV) sağıldı ve steril % 0.9 NaCl solüsyonuyla seyreltildi.

Her bir şişeye oda ısısında 300 mCi'yi aşmayacak şekilde 2-10 ml steril Tc-99m sodyum perteknetat eklendikten sonra, şişe liyofilize toz tamamen çözülünceye kadar sallandı ve oda ısısında 15 dakika beklemeye bırakıldı. pH'sı 4.0-5.0 arasında değişen solüsyon, bekleme süresinin bitiminde derhal kullanıldı.

ITLC-SG ile yapılan kalite kontrolünde mobil faz olarak % 0.9 NaCl ve aseton kullanıldı. İşaretleme verimi \geq % 95 olarak bulundu.

Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisinde akciğerlerin aldığı radyasyon dozu 0.11 rad/mCi'dir (41). Üriner ekskresyon ile atıldığı için böbrekler ve mesane radyasyon dozu açısından kritik organlardır.

SİNTİGRAFİK METOD

Hastalara 5 ml serum fizyolojik içinde 40 mCi Tc-99m DTPA, submikronik boyutta partikül üreten Ventiscan Biodex III nebulizör ile 10-12 L/dk hava akım hızıyla 3 dakika süreyle, supin pozisyonda inhale ettirildi. İnhalasyonu takiben akciğerler posteriordan görüntülendi. GE XC/T Gama Kamera, düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanılarak, 1 dakikadan 30 adet görüntü 64x64 matrix ve 1 zoom ile elde edildi.

Kantitatif değerlendirme için santral bölgeler dışarıda bırakılacak şekilde her iki akciğer periferine, santral bölgelere ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonlarına ilgi alanları çizildi. Zaman/aktivite eğrileri elde edildi. Bu eğrilere teknesyum bozulması için düzeltme uygulandı ve monoeksponansiyel fit konuldu. Alveolokapiller membran klirensini yansıtan aktivitenin yarılanma süresi ($T_{1/2}$), her iki akciğer periferi ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için hesaplandı. Her iki akciğer için hesaplanan yarılanma sürelerinin ortalaması alınarak akciğerin total aktivite yarılanma süresi bulundu. Aynı şekilde her iki akciğerin santral yarı sürelerinin ortalaması alınarak tüm akciğerin santral klirensi hesaplandı. Resim 1'de her iki akciğer ve resim 2'de her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için çizilen ilgi alanları ve elde edilen zaman/aktivite eğrileri gösterilmiştir.

Penetrasyon indeksi (PI), birinci dakika görüntüsünden akciğerin periferik ilgi alanındaki sayımın, total akciğer sayımına oranı olarak hesaplandı.

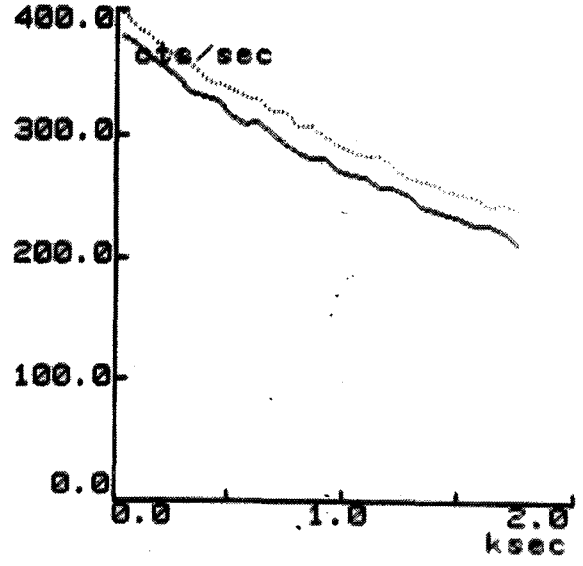
$$PI = P (\text{sayım}) / P (\text{sayım}) + S (\text{sayım})$$

P: Periferik ilgi alanı S: Santral ilgi alanı

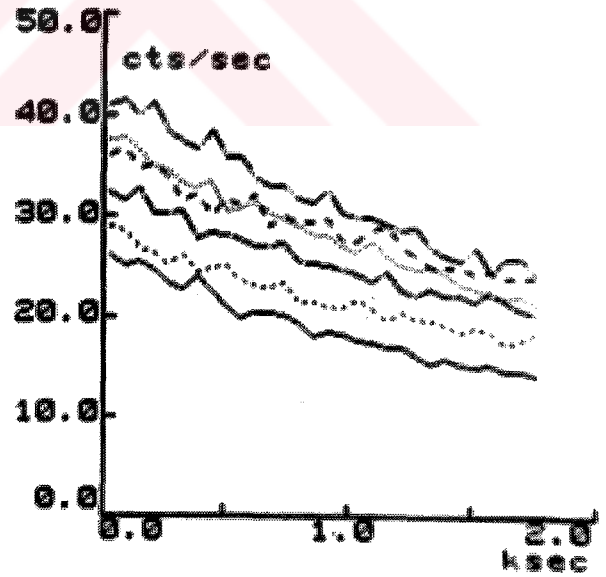
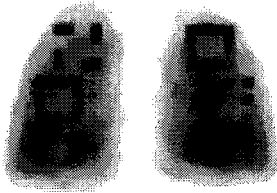
Çalışma boyunca yutulan radyoerosole bağlı izlenen mide aktivitesinin, sol akciğer alt zon klirens hesaplamasında hataya yol açmaması için, bu bölge ilgi alanı dışında bırakıldı.

Tüm bu işlemler tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra tekrarlandı. Tüm grup, fluoksetin ve maprotilin kullanan grubun tedavi öncesi ve sonrası sağ ve sol akciğer, total akciğer, her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için elde edilen radyoerosol yarılanma süreleri, tedavi sonrası alveolokapiller membran permeabilitesinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla karşılaştırıldı.

Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası, tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubu için santral klirens hızları arasında ve penetrasyon indeksinde fark olup olmadığı araştırıldı. İstatiksel değerlendirmeler student's t test ile yapıldı.



Resim 1: Santral bölge dışarıda bırakılarak her iki akciğere çizilen ilgi alanları ve elde edilen zaman/aktivite eğrileri.



Resim 2: Her iki akciğer üst, orta ve alt zonlara çizilen ilgi alanları ve elde edilen zaman/aktivite eğrileri.

BULGULAR

TÜM HASTA GRUBU

Toplam hasta sayısı: 25 (3 erkek, 22 kadın)

Yaş ortalaması: 37 ± 12 yıl

Sigara içen hasta sayısı: 5

Sigara içen hastaların yaş ortalaması: 33 ± 12 yıl

Sigara içmeyen hastaların yaş ortalaması: 37 ± 18 yıl

Ortalama sigara içme süresi: 12 ± 7 yıl

Ortalama sigara içme adedi: Tedavi öncesi 24 ± 9 adet/gün

Tedavi sonrası 22 ± 8 adet/gün

Ortalama sigara içme adedinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Major depresyon tanısıyla izlenen ve maprotilin tedavisi verilen bir hasta, tedavi öncesi 20 adet/gün sigara içerken, 6 hafta sonunda kontrole geldiğinde 3 adet/gün sigara içiyordu. Bu hastanın alveoler klirens değerleri sigara içme adetindeki azalmaya bağlı yavaşlamış olarak saptandığından, hasta çalışma grubu dışında bırakıldı.

Tablo 5 ve 6'da tüm hasta grubunda sağ, sol, total akciğer periferik ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası, radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi $T_{1/2}$ (dak)	Tedavi sonrası $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer	55.6 ± 26.5	54.4 ± 18.7	anlamsız
Sol akciğer	58.7 ± 22.5	57.5 ± 18.1	anlamsız
Total akciğer	57.1 ± 24.0	55.4 ± 17.7	anlamsız

Tablo 5: Tüm hasta grubunda sağ, sol ve total akciğer için periferik ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası, radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	p değeri
Sağ akciğer üst	50.8 ± 18.9	49.7 ± 18.1	anlamsız
Sol akciğer üst	51.9 ± 20.0	51.1 ± 18.5	anlamsız
Sağ akciğer orta	55.6 ± 18.9	53.2 ± 19.9	anlamsız
Sol akciğer orta	57.5 ± 19.3	55.5 ± 21.9	anlamsız
Sağ akciğer alt	61.4 ± 20.8	60.3 ± 28.5	anlamsız
Sol akciğer alt	63.1 ± 18.8	61.6 ± 30.0	anlamsız

Tablo 6: Her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için tedavi öncesi ve sonrası radyoerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

Sigara içmenin alveoler klirens olan etkisi, tüm hastaların tedavi öncesi çekimleri kullanılarak değerlendirildi. Tablo 7 ve 8’de tedavi öncesinde, sigara içen ve içmeyen grupta sağ, sol, tüm akciğer periferik ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için ilgi alanlarında radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri gösterilmiştir.

	Sigara İçenler $T_{1/2}$ (dak)	Sigara İçmeyenler $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer	31.2 ± 6.0	58.0 ± 12.9	$p \leq 0.05$
Sol akciğer	33.8 ± 5.3	62.9 ± 13.9	$p \leq 0.05$
Total akciğer	32.5 ± 5.5	60.3 ± 12.0	$p \leq 0.05$

Tablo 7: Tedavi öncesinde sigara içen ve içmeyen grupta, sağ, sol ve tüm akciğer için periferik ilgi alanlarında radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

	Sigara İçenler $T_{1/2}$ (dak)	Sigara İçmeyenler $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer üst	28.8 ± 6.5	58.0 ± 16.7	$p \leq 0.05$
Sol akciğer üst	30.0 ± 8.1	59.2 ± 17.2	$p \leq 0.05$
Sağ akciğer orta	31.8 ± 6.0	62.9 ± 13.5	$p \leq 0.05$
Sol akciğer orta	34.1 ± 8.7	65.4 ± 14.9	$p \leq 0.05$
Sağ akciğer alt	36.6 ± 6.1	68.5 ± 17.5	$p \leq 0.05$
Sol akciğer alt	38.6 ± 9.6	70.2 ± 12.8	$p \leq 0.05$

Tablo 8: Her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

FLUOKSETİN GRUBU

Toplam hasta sayısı: 15 (2 erkek, 13 kadın)

Yaş ortalaması: 39 ± 12 yıl

Sigara içen hasta sayısı: 1

Sigara içme süresi: 10 yıl

Sigara içme adedi: 30 adet/gün

Tablo 9 ve 10'da fluoksetin grubunda sağ, sol, total akciğer periferik ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo-aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri gösterilmiştir.

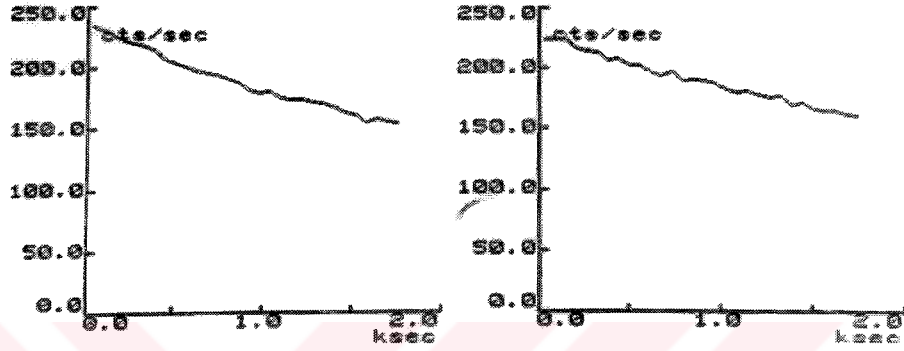
	Tedavi öncesi $T_{1/2}$ (dak)	Tedavi sonrası $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer	59.9 ± 29.3	57.8 ± 15.5	anlamsız
Sol akciğer	62.1 ± 23.0	60.2 ± 15.2	anlamsız
Total akciğer	61.0 ± 25.1	58.0 ± 14.4	anlamsız

Tablo 9: Fluoksetin grubunda sağ, sol ve total akciğer için periferik ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası, radyo-aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

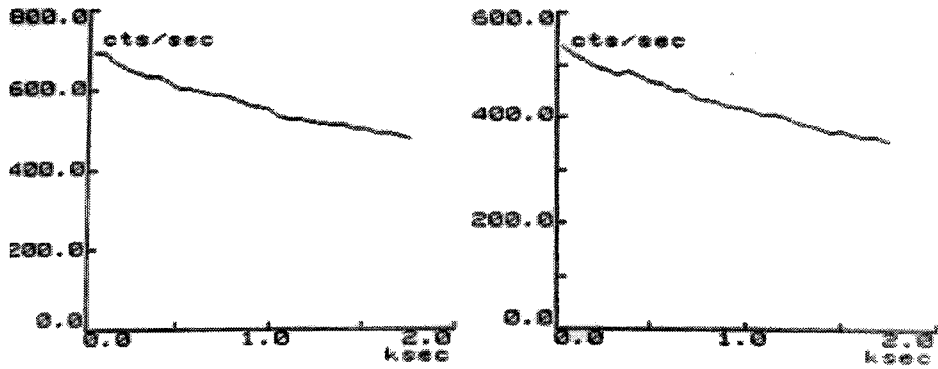
	Tedavi öncesi $T_{1/2}$ (dak)	Tedavi sonrası $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer üst	56.9 ± 18.5	54.5 ± 16.4	anlamsız
Sol akciğer üst	57.1 ± 20.3	55.2 ± 17.7	anlamsız
Sağ akciğer orta	60.3 ± 16.3	56.8 ± 16.2	anlamsız
Sol akciğer orta	61.5 ± 18.2	58.6 ± 18.2	anlamsız
Sağ akciğer alt	64.1 ± 14.9	61.6 ± 19.4	anlamsız
Sol akciğer alt	65.2 ± 18.2	62.2 ± 19.0	anlamsız

Tablo 10: Her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için tedavi öncesi ve sonrası radyo-aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

Resim 3 ve 4'de fluoksetin ile tedavi edilen bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasına ait görüntü ve zaman/aktivite eğrileri gösterilmiştir.



Resim 3: Fluoksetin tedavisi öncesi



Resim 4: Fluoksetin tedavisi sonrası

Resim 3 ve 4: Sol üstteki görüntü çalışmanın 1. dakikası, sağ üstteki görüntü çalışmanın 30. dakikasına aittir. Sol alttaki zaman/aktivite eğrisi sol akciğere, sağ alttaki zaman/aktivite eğrisi sağ akciğere aittir. Tedavi öncesi ve sonrası her iki akciğerin klirens hızları arasında fark izlenmemiştir.

MAPROTİLİN GRUBU

Toplam hasta sayısı: 10 (1 erkek, 9 kadın)

Yaş ortalaması: 32 ± 11 yıl

Sigara içen hasta sayısı: 4

Ortalama sigara içme süresi: 11 ± 7 yıl

Ortalama sigara içme adedi: 23 ± 10 adet/gün

Tablo 11 ve 12’de maprotilin grubunda sağ, sol, total akciğer periferik ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri gösterilmiştir.

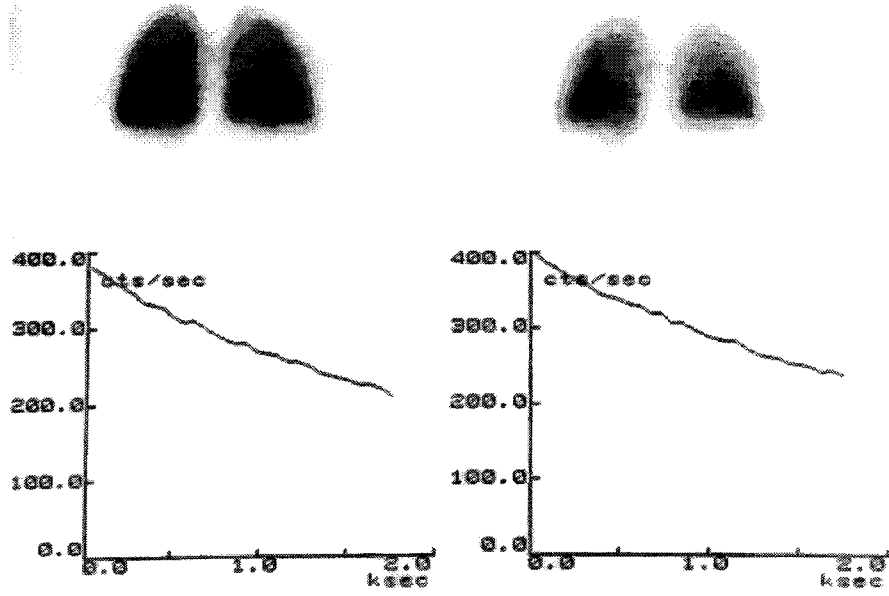
	Tedavi öncesi $T_{1/2}$ (dak)	Tedavi sonrası $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer	49.0 ± 21.2	49.4 ± 22.6	anlamsız
Sol akciğer	53.5 ± 23.1	53.4 ± 21.9	anlamsız
Total akciğer	51.3 ± 22.2	51.4 ± 21.9	anlamsız

Tablo 11: Maprotilin grubunda sağ, sol ve total akciğer için periferik ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası, radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

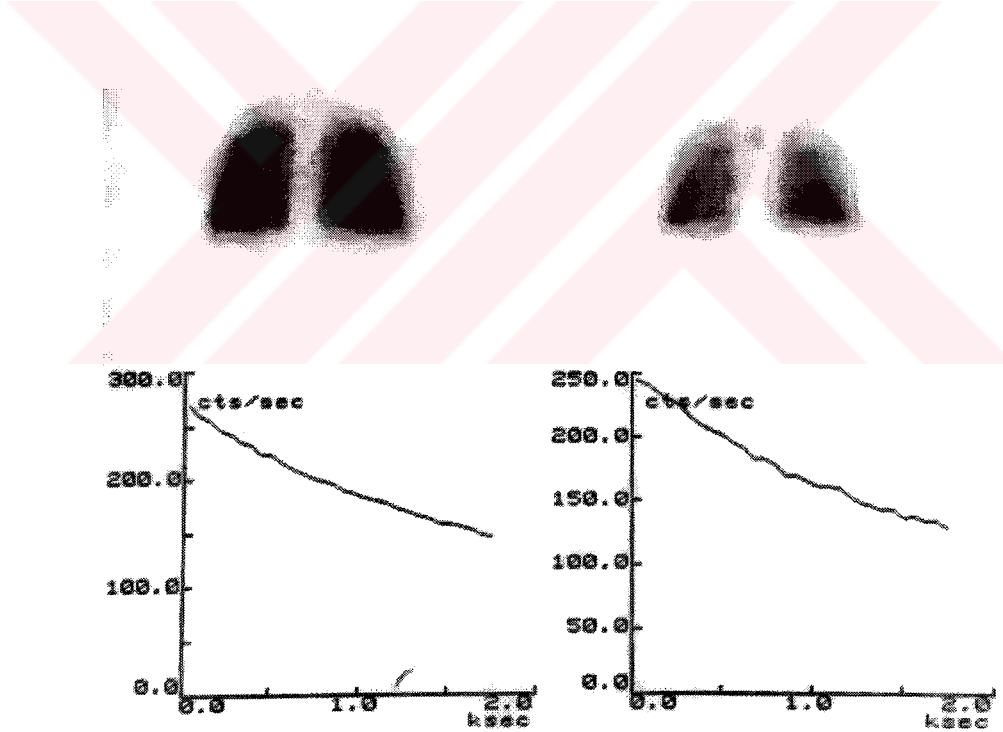
	Tedavi öncesi $T_{1/2}$ (dak)	Tedavi sonrası $T_{1/2}$ (dak)	p değeri
Sağ akciğer üst	42.2 ± 16.7	43.2 ± 19.1	anlamsız
Sol akciğer üst	44.8 ± 18.2	45.2 ± 18.9	anlamsız
Sağ akciğer orta	48.8 ± 21.0	48.1 ± 24.2	anlamsız
Sol akciğer orta	52.1 ± 20.3	51.2 ± 26.6	anlamsız
Sağ akciğer alt	57.5 ± 27.5	57.8 ± 38.9	anlamsız
Sol akciğer alt	60.2 ± 24.4	60.9 ± 42.2	anlamsız

Tablo 12: Her iki akciğerin üst, orta ve alt zonları için tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

Maprotilin kullanan hastaların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası akciğerin tüm bölgeleri için elde edilen klirens hızları fluoksetin kullanan hastalara göre hızlı olarak bulundu ($p \leq 0.05$). Resim 5 ve 6’da maprotilin ile tedavi edilen bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasına ait görüntü ve zaman/aktivite eğrileri gösterilmiştir.



Resim 5: Maprotilin tedavisi öncesi



Resim 6: Maprotilin tedavisi sonrası

Resim 5 ve 6: Sol üstteki görüntü çalışmanın 1. dakikasını, sağ üstteki görüntü çalışmanın 30. dakikasına aittir. Sol alttaki zaman/aktivite eğrisi sol akciğere, sağ alttaki zaman/aktivite eğrisi sağ akciğere aittir. Tedavi öncesi ve sonrası her iki akciğerin klirens hızları arasında fark izlenmemiştir.

SANTRAL KLİRENS HIZLARI

Tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubu için tedavi öncesi ve sonrası her iki akciğer ve total akciğer için santral klirens hızları arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Tablo 13, 14 ve 15’de tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubunda sağ, sol ve total akciğer için santral ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri gösterilmiştir.

TÜM GRUP	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	p değeri
Sağ akciğer santral	62.7 ± 15.9	65.0 ± 22.2	anlamsız
Sol akciğer santral	63.8 ± 17.0	65.4 ± 21.7	anlamsız
Total akciğer santral	63.3 ± 16.3	65.2 ± 21.6	anlamsız

Tablo13: Tüm hastalarda sağ, sol ve total akciğer için santral ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

FLUOKSETİN	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	p değeri
Sağ akciğer santral	67.3 ± 14.9	69.4 ± 22.0	anlamsız
Sol akciğer santral	68.0 ± 16.2	68.2 ± 21.8	anlamsız
Total akciğer santral	67.6 ± 15.4	68.8 ± 21.1	anlamsız

Tablo14: Fluoksetin grubunda sağ, sol ve total akciğer için santral ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

MAPROTİLİN	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	p değeri
Sağ akciğer santral	55.6 ± 15.6	58.2 ± 22.1	anlamsız
Sol akciğer santral	57.4 ± 17.0	61.2 ± 23.3	anlamsız
Total akciğer santral	59.5 ± 16.0	59.7 ± 23.2	anlamsız

Tablo15: Maprotilin grubunda sağ, sol ve total akciğer için santral ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

PERİFERİK PENETRASYON İNDEKSİ

Tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubu için tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün periferik penetrasyon indeksleri hesaplandı. Tablo 16, 17 ve 18’de tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubunda sağ, sol ve total akciğer için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün periferik penetrasyon indeksleri gösterilmiştir.

TÜM GRUP	Tedavi öncesi PI	Tedavi sonrası PI	p değeri
Sağ akciğer	0.55 ± 0.07	0.53 ± 0.07	p ≤ 0.05
Sol akciğer	0.54 ± 0.05	0.51 ± 0.08	p ≤ 0.05
Total akciğer	0.54 ± 0.05	0.52 ± 0.07	p ≤ 0.05

Tablo16: Tüm hastalarda sağ, sol ve total akciğer için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün periferik penetrasyon indeksleri

FLUOKSETİN	Tedavi öncesi PI	Tedavi sonrası PI	p değeri
Sağ akciğer	0.53 ± 0.04	0.50 ± 0.06	p ≤ 0.05
Sol akciğer	0.53 ± 0.04	0.49 ± 0.06	p ≤ 0.05
Total akciğer	0.53 ± 0.03	0.49 ± 0.06	p ≤ 0.05

Tablo17: Fluoksetin grubunda sağ, sol ve total akciğer için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün periferik penetrasyon indeksleri

MAPROTİLİN	Tedavi öncesi PI	Tedavi sonrası PI	p değeri
Sağ akciğer	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.07	anlamsız
Sol akciğer	0.56 ± 0.05	0.57 ± 0.05	anlamsız
Total akciğer	0.57 ± 0.06	0.57 ± 0.05	anlamsız

Tablo 18: Maprotilin grubunda sağ, sol ve total akciğer için ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyo aerosolün periferik penetrasyon indeksleri

Tüm hasta grubu sigara içen ve içmeyen hastalar olarak ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası pulmoner alveoler, santral klirens hızları ve penetrasyon indeksleri karşılaştırıldı. Tablo 19, 20 ve 21’de sigara içen ve içmeyen hastaların, tedavi öncesi ve sonrası, sağ, sol ve total akciğer için periferik ve santral ilgi alanlarında radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri ve periferik penetrasyon indeksleri gösterilmiştir.

	SİGARA İÇENLER		SİGARA İÇMEYENLER	
	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)
Sağ akciğer	31.2 ± 6.0	34.6 ± 10.2	58.0 ± 12.9	60.7 ± 16.3
Sol akciğer	33.8 ± 5.3	38.9 ± 13.3	62.9 ± 13.9	63.3 ± 15.3
Total akciğer	32.5 ± 5.5	36.7 ± 11.6	60.3 ± 12.0	61.3 ± 15.1
p değeri	anlamsız		anlamsız	

Tablo 19: Sigara içen ve içmeyen hastaların sağ, sol ve total akciğer için periferik ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

	SİGARA İÇENLER		SİGARA İÇMEYENLER	
	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)	Tedavi öncesi T _{1/2} (dak)	Tedavi sonrası T _{1/2} (dak)
Sağ akciğer santral	46.4 ± 12.3	45.7 ± 16.2	67.3 ± 13.9	67.7 ± 19.9
Sol akciğer santral	44.5 ± 10.2	47.3 ± 17.8	69.2 ± 14.5	67.8 ± 18.9
Total akciğer santral	45.5 ± 11.1	46.5 ± 16.9	68.2 ± 13.8	67.8 ± 18.9
p değeri	anlamsız		anlamsız	

Tablo 20: Sigara içen ve içmeyen hastaların sağ, sol ve total akciğer için santral ilgi alanlarında tedavi öncesi ve sonrası radyoaerosolün dakika cinsinden yarılanma süreleri

Sigara içen hastaların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası pulmoner epitelyal ve santral klirens hızları sigara içmeyen hastalara göre daha hızlı idi (p≤0.05).

SİGARA İÇENLER

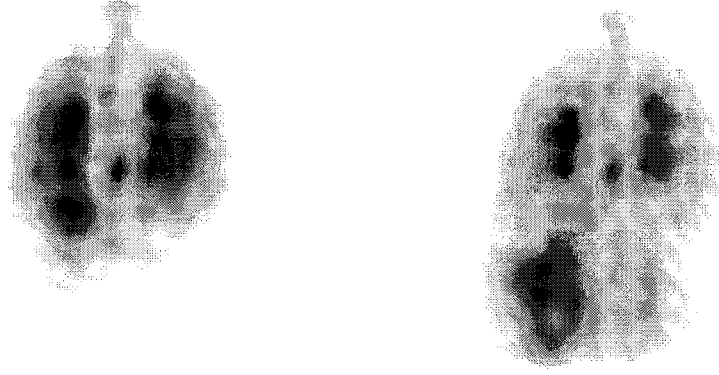
SİGARA İÇMEYENLER

	Tedavi öncesi PI	Tedavi sonrası PI	Tedavi öncesi PI	Tedavi sonrası PI
Sağ akciğer	0.54 ± 0.08	0.55 ± 0.12	0.53 ± 0.06	0.52 ± 0.07
Sol akciğer	0.55 ± 0.08	0.53 ± 0.12	0.54 ± 0.04	0.52 ± 0.06
Total akciğer	0.55 ± 0.08	0.54 ± 0.12	0.53 ± 0.05	0.52 ± 0.06
p değeri	anlamsız		anlamsız	

Tablo 21: Sigara içen ve içmeyen hastaların tedavi öncesi ve sonrası sağ, sol ve total akciğer için ilgi alanlarında radyoaerosolün periferik penetrasyon indeksleri

Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası periferik penetrasyon indeksleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Fluoksetin grubunda periferik penetrasyonunda en bariz kötüleşme olan hasta sigara içiyordu ve tedavi öncesi penetrasyon indeksi 0.46 iken tedavi sonrası 0.34'e düşmüştü. Bu hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası görüntüler Resim 7 ve 8'de gösterilmiştir.



Resim 7: Fluoksetin tedavisi öncesi



Resim 8: Fluoksetin tedavisi sonrası

Resim 7 ve 8: Soldaki görüntüler çalışmanın 1. dakikası, sağdaki görüntüler çalışmanın 30.dakikasına aittir. Tedavi sonrası görüntüler, tedavi öncesi görüntüler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında radyo-aerosolün santral depozisyonunda artma, periferik penetrasyonunda azalma izlenmektedir.

TARTIŞMA

İlaça bağı pulmoner toksisitenin araştırılmasında, alveolokapiller membrandaki permeabilite değişikliklerinin saptanması önemlidir. Erken dönemde kemoterapiye bağı epitelyal hasarın yaygınlığının saptanmasında, Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi kullanılarak pulmoner permeabilite değişiklikleri incelenmiştir. Kemoterapötik ajanlara bağı oluşan pulmoner toksisitenin erken dönem histolojik bulguları, alveoler epitelyal hasara bağı alveoler yüzeye sıvı ve protein kaçağı ve tip 1 pnömositlerde fokal nekrozdur. Geç dönemde ise fibrozis ve septal hücre proliferasyonu izlenmektedir (3).

Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi, henüz tedavi edilmemiş kronik lenfositik hastalar ile alkileyici ajanlar ve diğer sitotoksik ajanlarla tedavi edilen değişik hemotolojik maligniteleri olan hastalarda yapılmıştır. Tedavi edilmemiş hastalarda muhtemelen lösemiye bağı diffüz infiltrasyon nedeniyle akciğerin üst ve orta zonlarında permeabilite azalmıştır. Tedavi gören hastalarda ise erken hasarın belirtisi olarak permeabilite akciğerin hem orta hem de alt zonlarında artmıştır (4).

Bleomisin ile tedavi edilen hastalarda Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisiyle akümüle olan doz ile korelasyon gösteren pulmoner epitelyal klirens değişiklikleri gösterilmiştir. 180 mg bleomisin kümülatif dozunda oluşan değişiklikleri saptamada bu tetkik yeterince sensitiftir ve sonuçlar ajanların akciğeri yamalı bir paternde etkilediğini desteklemektedir (5).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada bleomisinin intratekal uygulanmasından sonra 7. günde pik yapan artmış Tc-99m DTPA klirens hızları saptanmıştır ve klirens hızlarının normale dönüşünün yavaş olduğu gösterilmiştir (74).

Diğer bir çalışmada amiodaron ile tedavi edilen ve amiodaron pnömonitisi oluşan olgularda Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensi incelenmiştir. Amiodaron amfilik katyonik yapıda bir ilaçtır ve amiodarona bağı pulmoner toksisite ilk defa 1980'lerde tanımlanmıştır (75) ve akciğerlerde fosfolipidozise neden oldukları gösterilmiştir (76). Amiodaron ile tedavi edilen ve pnömonitis gelişen hastalarda Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensinin hızlandığı gösterilmiştir (16).

Fluoksetin günümüzde en sık kullanılan SSRİ grubu, maprotilin ise heterosiklik grubu antidepresif ilaçtır (10). Her iki ilaç da yapılarında trisiklik antidepresif ilaçlara benzer şekilde amin grubu içermektedir. Fluoksetin amiodaron gibi amfilik katyonik özellik göstermektedir.

Trisiklik antidepresif ilaçların yüksek doz kullanımında nonkardiyojenik akciğer ödemi ve ARDS gelişen vakalar bildirilmiştir ve bir çalışmada yüksek doz trisiklik antidepresif ilaç kullanan vakaların %9'unda ARDS geliştiği bildirilmiştir (71-72).

Yine literatürde fluoksetine bağlı akciğer toksisitesi gelişmiş vakalar bildirilmiştir. 4 aydır 20 mg/gün fluoksetin kullanan bir hastada akciğer grafisinde bilateral çok sayıda nodüller saptanmıştır. Histopatolojik olarak bu nodüllerin kazeifikasyon göstermediği ayrıca intersisyel pnömoni ve damar duvarlarında nekroz olmaksızın poliklonal lenfositik anjitis varlığı dikkati çekmiştir. Fluoksetinin kesilmesinden sonra bu nodüllerde gerileme izlendiği ve akciğer grafisinin 9 ay sonra normale döndüğü bildirilmiştir (11).

Başka bir vakaya depresyon semptomlarının diğer antidepresif ilaçlarla kontrol altına alınmaması üzerine 20mg/gün fluoksetin başlanmış ve tedavi başladıktan sonra 5. günde hastada dispne gelişmiştir. Aynı hastada 1.5 yıl önce de fluoksetin alırken öksürük ve dispne geliştiğinden tedaviye ara verilmiştir. İlacın kesilmesinden 4 hafta sonra hasta progresif öksürük ve daha az derecede olmakla birlikte dispne şikayetleriyle tekrar hastaneye başvurmuştur. Bu hastada radyolojik bulguların restriktif akciğer hastalığını desteklediği, patolojik bulguların ise hipersensitivite pnömonitisi ile uyumlu olduğu ve pulmoner fosfolipidozisin varlığı bildirilmiştir (12). 9aydır fluoksetin kullanan ve diffüz intersisyel akciğer hastalığı gelişen diğer bir vakada ise bronkoalveoler lavajda lenfositozis gözlenmiş ve ilacın kesilmesinden 3 ay sonra bronkoalveoler lavaj bulgularının normale döndüğü gösterilmiştir (13).

Birincisi konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon, ikincisi KOAH ve ventriküler aritmi, üçüncüsü solunum yetmezliği nedeniyle hastanede yatan üç hastaya var olan depresyonlarını tedavi etmek amacıyla fluoksetin başlanmış ve ilacın başlangıcından 10 gün sonra hastaların medikal problemlerinin stabil olduğu düşünülürken hastaların beklenmedik şekilde öldükleri bildirilmiştir. Bu beklenmedik ölümlerin fluoksetinin ilaç veya elektrolitlerle olan etkileşimlerine, muhtemel kardiyolojik veya solunumsal yan etkilerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (77).

Diğer bir çalışmada yüksek doz trisiklik ve tetrasiklik antidepresif ilaçların (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin, mianserin ve maprotilin) izole edilmiş ventile ve perfüze rat akciğerlerine perfüze aracılığı ile verilmesinden sonra elektron mikroskopu ile yapılan incelemede doz ile korelasyon gösteren pulmoner ödem bildirilmiştir (14).

Başka bir çalışmada ise imipramin, klomipramin ve 1-kloroamitriptilinin ile ratlara oral yoldan verilmesinden sonra yapılan akciğer ve karaciğer biyopsilerinde fosfolipidozise benzer değişikliklerle birlikte intraalveoler foam hücreleri gösterilmiştir. Ancak noksiptilin, amitriptilin ve nöroleptiklerden klorpromazin ve

tioridazin ile tedavi edilen ratlarda bu değişiklikler izlenmemiştir. Bu negatif sonuçların noksiptilin, amitriptilin, nöroleptiklerden klorpromazin ve tioridazinin hidrofilik metabolitlerine diğerlerinden daha hızlı metabolize olmalarına bağlı olabileceği bildirilmiştir (78).

Biz bu çalışmada; antidepresif ilaçlardan SSRİ grubu fluoksetin ve tetrasiklik grubu maprotilinin 4-6 haftalık tedavi periyodu sonunda alveolokapiller membran permeabilitesini değiştirip değiştirmediğini araştırdık. Bu amaçla pulmoner permeabilitenin değerlendirilmesinde sensitif bir yöntem olan Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisini tedavi öncesi ve sonrası yaparak, tedavi öncesi ve sonrası klirens hızları arasında fark olup olmadığını inceledik. Literatürde fluoksetin ile tedavi edilmiş hasta gruplarında akciğer toksisitesi ile ilgili yapılmış klinik çalışmaya rastlanmadı.

Tüm grup, ayrı ayrı fluoksetin ve maprotilin grubunun her iki akciğer ve total akciğer periferik klirensleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında klirens hızlarında değişiklik saptanmadı. Aynı şekilde her üç grubun bölgesel klirensleri tedavi öncesi ve sonrası incelendiğinde bölgesel klirens hızları arasında da fark izlenmedi.

Fluoksetin ve maprotilinin tedavi sonrası pulmoner epitelyal klirens hızlarında değişikliğe yol açmamalarının, amfilik yapıdaki bu ilaçların hidrofilik yıkım ürünlerine hızla metabolize olmalarına bağlı olabileceği düşünöldü. Hidrofilik yıkım ürünlerine dönüşme hızı, hidrofilik maddelerin alveolokapiller membranı geçmeleri daha zor olduğundan, o maddenin akciğerdeki metabolizmasını etkileyebileceği ve bu nedenle lipofilik maddelerin metabolize olma hızlarının da akciğer toksisitesi oluşturmalarında etkili olabileceği düşünöldü.

Ayrıca tüm grup, fluoksetin ve maprotilin grubu için tedavi öncesi ve sonrası radyoaerosolün santral klirens hızları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası radyoaerosolün santral klirens hızları arasında da fark saptanmadı. Santral bölgede çöken radyoaerosolün, bir miktar bronş çeperinden de klirens uğramasına rağmen, esas olarak mukosilyer klirens ile uzaklaştırıldığı düşünöülürse, hastalarda mukosilyer klirens patolojisi oluşmadığı söylenebilir.

Tedavi öncesi ve sonrası periferik penetrasyon indeksleri karşılaştırıldığında ise fluoksetin kullanan grubun tedavi sonrası periferik penetrasyon indeksi tedavi öncesine göre azalmış olarak bulundu. Bu bulgu radyoaerosolün alveollere penetrasyonunun azaldığını gösteriyordu. Maprotilin kullanan grupta ise tedavi öncesi ve sonrası penetrasyon indeksleri arasında fark izlenmedi.

Fluoksetin kullanan hasta grubunda tedavi sonrasında periferik penetrasyon oranında izlenen azalma, bu çalışmayı planlarken bizim beklediğimiz bir bulgu değildi. Özellikle fluoksetinin alveolokapiller membran geçirgenliğinde artışa yol açabileceği düşünölmüştü. Fluoksetine benzer şekilde lipofilik yapıda bir ajan olan amiodaronun pulmoner epitelyal toksisitesini belirlemek için yapılan çalışmalarda,

amiodaron kullanan hastaların solunum fonksiyon testlerinin, CO difüzyon kapasitesi hariç, kontrol grubundan farklı olmadığı bildirildiğinden (79-80), psikiyatrik problemleri olan hastalara ek tetkikler yapmanın hastaların var olan anksiyetelerini arttırabileceği düşünülerek spirometrik solunum fonksiyon testleri yapılmadı. Bu nedenle periferik penetrasyonun azalmasının solunum fonksiyon testleri ile korelasyonu yapılamadı.

Fluoksetin serotonin geri emilimini selektif olarak inhibe etmektedir. Barsaklarda enterokromofin hücreleri tarafından sentezlenen serotonin beyinde, trombositlerde ve akciğerde dahil olmak üzere pekçok organın periferik sinirlerinde depolanmaktadır (82-84). Trombositler tarafından alınan serotoninin dolaşımdaki en önemli serotonin kaynağı olduğu düşünülmektedir (82,84). Serotonin, trombositlerde depolanmaya ek olarak karaciğer ve akciğerlerde de metabolize olmaktadır (85).

Bir çalışmada serotoninin hava yollarında düz kas kontraksiyonu meydana getirdiği ve bu kontraksiyonu, lokalize 5HT₂ reseptörlerini aktive ederek doğrudan veya parasempatik sinir uçlarındaki 5HT₂ reseptörlerini aktive edip asetilkolin salınımına yol açarak dolaylı olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (86). Diğer bir çalışmada ise serotoninin kolinerjik bronşiyal konstrüksiyonu kolaylaştırdığı bildirilmiş, eksojen kaynaklı asetilkoline olan kontraktıl cevabı etkilemediği, presinaptik reseptörler aracılığıyla kolinerjik kontraksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin daha çok 5HT₃ reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği bildirilmiştir (87).

Başka bir çalışmada, ratlara fluoksetinin tek doz intraperitoneal enjeksiyonundan 30 dakika sonra trombosit içermeyen rat plazmasında serotonin seviyelerinde artış saptanmıştır. Tekrarlanan enjeksiyonlarda ise trombosit içeren total kan serotonin seviyelerinde azalma izlenirken, plazma serotonin düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir. Bunun ekstraselüler dolaşımdaki serotonin seviyelerini azaltmak için adaptif mekanizmaların varlığına bağlı olabileceği bildirilmiştir (88).

Kedi akciğerlerine lobar arteriyal yol ile 1-30 µg serotonin enjekte edildiğinde lobar arteriyal basınçta doz ile ilişkili artış saptanmıştır. Serotonin enjeksiyonunu takiben yapılan fluoksetin enjeksiyonundan sonra ise basınç artışının fazlaşmadığı ancak artışın süresinin belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir (89).

Bu bilgiler ışığında, fluoksetin kullanan hasta grubumuzda tedavi sonrası radyoaerosolün periferik penetrasyonunun tedavi öncesine göre azalmış olarak bulunması, fluoksetinin plazma serotonin düzeyini arttırarak küçük ve orta hava yollarındaki düz kaslarda kontraksiyonuna sebep olması ve radyoaerosolün periferik penetrasyonunu azaltmasına bağlı olabilir. Çalışma grubunda penetrasyon indeksindeki kötüleşmenin en bariz olduğu hasta fluoksetin grubundaki tek sigara

içen hastaydı ve anamnezinde geçirilmiş akciğer infeksiyonu, KOAH veya astım öyküsü yoktu. Tedavi öncesi penetrasyon indeksi: 0.46 olan bu hastanın, tedavi sonrası penetrasyon indeksi: 0.34 olarak hesaplandı. Literatürde fluoksetin başlandıktan sonra beklenmedik şekilde ölen üç hastadan ikisinde KOAH öyküsü vardı. Fluoksetin grubundaki tek sigara içen hastanın alveolar penetrasyonundaki kötüleşme ve literatürde bildirilen hastalar dikkate alındığında özellikle KOAH, astım gibi akciğer problemleri olan ve sigara içen hastalarda fluoksetin tedavisi başlanırken daha dikkatli olunması gerekebilir. Maprotilin grubunda periferik penetrasyonun değişmemesi, bu ilacın serotonin düzeyini etkilememesine bağlı olabilir.

Sigara içenlerde kan karboksi hemoglobin seviyelerindeki artışla orantılı olarak Tc-99m DTPA'nında alveoler klirensinin tüm akciğerde arttığı bildirildiğinden (53-55) tedavi süresince hastaların sigara içme paternlerindeki değişikliklerin önemli olabileceği düşünüldü. Öncelikle tüm grupta sigara içen ve içmeyen hastaların tedavi öncesi alveoler klirens hızları her iki akciğer ve akciğerin tüm bölgeleri için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Sigara içen grupta tüm akciğer alanları için klirens hızları sigara içmeyen grup ile kıyaslandığında daha hızlı olarak bulundu. Hastaların tedavi dönemindeki sigara içme paternlerindeki değişiklikler, radyoaerosolün alveoler klirens hızını değiştireceğinden biz hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası hastaların sigara içme anamnezlerini ayrıntılı olarak sorguladık ve bu dönemde sigara içme paternlerinde değişiklik olan bir hastayı çalışma grubu dışında bıraktık. Maprotilin tedavisi başlanan bu hasta tedavi öncesi 20 adet/gün sigara içerken kontrole geldiğinde 3 adet/gün sigara içiyordu. Sigarayı içme adetindeki azalmaya bağlı alveoler klirens hızında yavaşlama mevcuttu.

Maprotilin ile tedavi edilen hasta grubunun, tedavi öncesi ve sonrası, her iki akciğer ve tüm akciğer bölgeleri için hesaplanan klirens hızları fluoksetin kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında daha hızlı olarak bulundu. Maprotilin ile tedavi edilen 10 hastanın 4'ü sigara içerken fluoksetin ile tedavi edilen 15 hastanın sadece 1'i sigara içiyordu. Bu bulgunun maprotilin ile tedavi edilen hasta grubunda sigara içen hasta oranının fluoksetin ile tedavi edilen hasta grubuna göre daha yüksek olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Sigara içmeyen hastaların sigara içen hastalarla kıyaslandığında, akciğere toksik olabilecek maddelere karşı daha duyarlı olabilecekleri düşünüldü. Bu nedenle sigara içen ve içmeyen hastaların tedavi öncesi ve sonrası klirens hızları arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası her iki akciğer perifer, santral ve bölgesel akciğer klirensleri arasında fark saptanmadı.

Bizim çalışma grubumuzda her iki akciğer ve akciğerin tüm bölgeleri için hesaplanan ortalama alveoler klirens değerlerinin standart sapmaları oldukça yüksekti. Sigara içen ve içmeyen hastalardan oluşan çalışma gruplarında ortalama alveoler klirens hızları hesaplandığında, sigara içenlerin alveoler klirens hızları sigara

içmeyenlere göre daha hızlı olduğundan, bu değişkenlik beklenebilirdi. Bu nedenle hastaları sigara içenler ve içmeyenler olarak ayırıp ortalama alveoler klirens değerlerini ve standart sapma değerlerini tekrar hesapladığımızda bu değişkenliğin azaldığı izlendi.

Tüm hasta grubunda periferik penetrasyon indeksleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası beklenenden daha düşük olarak bulundu. Yüzeysel solunayla radyoaerosolün periferik penetrasyonunda azalma olabileceğinden (46), bu bulgu hastaların psikiyatrik problemleri ve anksiyeteleri nedeniyle solunum paternlerindeki değişikliklere bağlandı.

Sonuç olarak; 4-6 haftalık tedavi süresince fluoksetin ve maprotilin ile tedavi edilen hasta grubumuzda alveoler klirens hızlarında değişiklik izlenmemiş olması nedeniyle, bu ilaçların 4-6 haftalık tedavi süresinde alveolokapiller membran permeabilitesinde değişikliğe yol açmadıklarını, bu yol ile oluşacak pulmoner toksisite açısından güvenle kullanılacaklarını söyleyebiliriz. Ancak yüksek doz ve uzun süreli kullanımları ile ilgili yorumda bulunabilmek için bu ilaçlarla daha yüksek dozlarda tedavi edilen hastaların, daha uzun süreyle takip edildiği çalışmalara gerek vardır.

Fluoksetin kullanan hasta grubunda tedavi sonrası radyoaerosolün periferik penetrasyonunun tedavi öncesine göre azalmış olarak bulunmasının serotonin aracılı bronkokonstrüksiyona bağlı olabileceği düşünüldü. Bu bulgunun desteklenmesi için fluoksetin kullanan hastalarda aerosol inhalasyon sintigrafisi ile solunum fonksiyon testlerinin korele edildiği ve fluoksetin kullanan hastaların daha uzun süreli takip edildiği çalışmalar planlanmalıdır. Bununla birlikte özellikle KOAH, astım öyküsü olan ve sigara içen hastalarda fluoksetinin daha dikkatli kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Ayrıca ilaç toksisite çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası klirens hızları arasındaki farkın araştırılmasında, özellikle sigara kullanan hastalarda bu dönemde sigara içme paternindeki değişikliklerin pulmoner klirens hızlarında farklılıklara yol açacağı ve toksisiteye bağlı oluşması beklenen pulmoner epitelyal klirens değişikliklerinin değerlendirilmesinde zorluklara neden olacağı araştırma planlamalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

Bu çalışma fluoksetin ve maprotilinin 4-6 haftalık tedavi periyodu sonunda akciğer alveolokapiller membran permeabilitesinde değişiklik oluşturup oluşturmadığını araştırmak amacıyla planlandı. Bu amaçla pulmoner epitelyal permeabilitenin değerlendirilmesinde sensitif bir yöntem olan Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile tedavi öncesi ve sonrası klirens hızları arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Değişik psikiyatrik tanılar ile izlenen 25 hasta (3 erkek; Yaş ortalaması: 37 ± 12) çalışmaya dahil edildi. 15 hasta fluoksetin (20 mg/gün), 11 hasta maprotilin (75 mg/gün) ile tedavi edildi. Hastalara 5 ml serum fizyolojik içinde 40 mCi Tc-99m DTPA, submikronik boyutta partikül üreten Ventiscan Biodex III nebulizör ile 10-12 L/dk hava akım hızıyla 3 dakika süreyle, supin pozisyonda inhale ettirildi. İnhalasyonu takiben akciğerler posteriorndan görüntülendi. GE XC/T Gama Kamera, düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanılarak, 1 dakikadan 30 adet görüntü 64x64 matrix ve 1 zoom ile elde edildi.

Kantitatif değerlendirme için her iki akciğer periferine, santral bölgelere ve her iki akciğerin üst, orta ve alt zonlarına ilgi alanları çizildi. Zaman/aktivite eğrileri elde edildi. Bu eğrilere teknesyum bozulması için düzeltme uygulandı ve monoekspansiyel fit konuldu. Her iki akciğerin periferik ve santral bölgeleri, üst, orta ve alt zonları için aktivitenin yarılanma süresi ($T_{1/2}$) hesaplandı. Her iki akciğer periferik ve santral bölgeleri için hesaplanan yarılanma sürelerinin ortalaması alınarak tüm akciğerin periferik ve santral aktivite yarılanma süresi bulundu. Ayrıca her iki akciğer için periferik penetrasyon indeksi (PI), birinci dakika görüntüsünden akciğerin periferik ilgi alanındaki sayımın, total akciğer sayımına oranı olarak hesaplandı.

	Periferik $T_{1/2}$		Santral $T_{1/2}$		PI	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Tüm akciğer						
Tüm grup	57.1±24.0	55.4±17.7	63.3±16.3	65.2±21.6	0.54±0.05	0.52±0.07
Sigara içenler	32.5±5.5	36.7±11.6	45.5±11.1	46.5±16.9	0.55±0.08	0.54±0.12
Sigara içmeyenler	60.3±12.0	61.3±15.1	68.2±13.8	67.8±18.9	0.53±0.05	0.52±0.06
Fluoksetin	61.0±25.1	58.0±14.4	67.6±15.4	68.8±21.1	0.53±0.03	0.49±0.06
Maprotilin	51.3±22.2	51.4±21.9	59.5±16.0	59.7±23.2	0.57±0.06	0.57±0.05

Tedavi öncesinde sigara içen hastaların tüm akciğer bölgeleri için alveoler klirens hızları sigara içmeyen hastalar ile kıyaslandığında hızlanmış olarak saptandı.

Tüm grup, ayrı ayrı fluoksetin ve maprotilin grubunun her iki akciğer ve total akciğer periferik ve santral klirensleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında klirens hızlarında değişiklik saptanmadı. Aynı şekilde her üç grubun bölgesel klirensleri tedavi öncesi ve sonrası incelendiğinde bölgesel klirens hızları arasında da fark izlenmedi.

Fluoksetin kullanan hasta grubunda ise, tedavi sonrası radyoaerosolün periferik penetrasyonu tedavi öncesine göre azalmış olarak bulundu. Fluoksetinin plazma serotonin düzeyini artırması ve serotoninin hem direk olarak hem de indirek olarak düz kaslarda kontraksiyona yol açması (86-88) sebebiyle küçük ve orta hava yollarındaki kontraksiyona bağlı olarak periferik penetrasyonun kötüleştiği düşünüldü.

Sonuç olarak; 4-6 haftalık tedavi süresince fluoksetin ve maprotilin ile tedavi edilen hasta grubumuzda alveolokapiller membran permeabilitesinde değişiklik izlenmemiş olması nedeniyle, bu ilaçların 4-6 haftalık tedavi süresinde pulmoner toksisite açısından güvenle kullanılacaklarını söyleyebiliriz. Ancak yüksek doz ve uzun süreli kullanımları ile ilgili yorumda bulunabilmek için bu ilaçlarla daha yüksek dozlarda tedavi edilen hastaların, daha uzun süreyle takip edildiği çalışmalara gerek vardır.

Fluoksetin kullanan hastalarda aerosol inhalasyon sintigrafisi ile solunum fonksiyon testlerinin korele edildiği ve fluoksetin kullanan hastaların daha uzun süreli takip edildiği çalışmalar planlanmalıdır. Bununla birlikte özellikle KOAH, astım öyküsü olan ve sigara içen hastalarda fluoksetinin daha dikkatli kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz.

İlaç toksisite çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası klirens hızları arasındaki fark araştırılacağına, özellikle sigara kullanan hastalarda bu dönemde sigara içme paternindeki değişiklikler pulmoner klirens hızlarında farklılığa yol açacağından ve toksisiteye bağlı oluşması beklenen klirens değişikliklerinin değerlendirilmesinde zorluklara neden olacağına araştırma planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Krasnow A.Z., Işıtman A.T., Collier B.D., et al: Diagnostic Application of Radioaerosols in Nuclear Medicine. Raven Press, Nuclear Medicine Annual, 123-193, 1993.
- 2) Rosenow E.C., Myers J.L., Swensen S.J., et al: Drug-induced pulmonary disease: an update. Chest 102: 239-250, 1992.
- 3) Valdes Olmas R.A.: The role of nuclear medicine in the detection of organ injury and adverse effects of cancer therapy. Rodopi Amsterdam, 41, 1994.
- 4) O'Doherty M.J., Van de Pette J.E., Page C.J., et al: Pulmonary permeability in hemotologic malignancies. Effects of the disease and cytotoxic agents. Cancer 58: 1286-1288, 1986.
- 5) Uğur Ö., Caner B., Balbay M.D., et al: Bleomycin lung toxicity detected by technetium-99m diethylene triamine penta acetic acid aerosol scintigraphy. Eur J Nucl Med 20: 114-118, 1993.
- 6) Terro-Filho M., Vargas F.S., Meneguetti J.C., et al: Pulmonary clearance of technetium-99m diethylene triamine penta acetic acid aerosol in patient with amiodarone pneumonitis. Eur J Nucl Med 17: 334-337, 1990.
- 7) Byron P.R.: Respiratory Drug Delivery, CRC Press, 64-65, 1990.
- 8) Devereux T.R., Fouts J.R.: Isolation of pulmonary cells and use in studies on xenobiotic metabolism. Methods Enzymol 77: 147, 1981.
- 9) Baron J., Burka J.P., Guangerich F.P., et al: Sites for xenobiotic activation and detoxication within the respiratory tract: implications for chemically induced toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 93: 493, 1988.
- 10) Stokes P.E.: Fluoxetine: a five year review. Clin Ther 15: 216-243, 1993.
- 11) de Kerviller E., Tredaniel J., Revlon G., et al: Fluoxetine-induced pulmonary granulomatosis. Eur Respir J 9: 615-617, 1996.
- 12) Gonzales-Rothi R.J., Zonder D.S., Ros P.R.: Fluoxetine hydrochloride (Prozac)-induced pulmonary disease. Chest 107: 1763-1765, 1995.
- 13) Vadezande L.M., Lamblin C., Wallaert B.: Interstitial lung disease linked to fluoxetine. Rev Mal Respir 14: 327-329, 1997.
- 14) Dahlin K.L., Lastborn L., Blomgren B., et al: Acute lung failure induced by tricyclic antidepressants. Toxicol Appl Pharmacol 146: 309-316, 1997
- 15) Williams P.L., Warwick P.L.: Gray's Anatomy, 36th British Edition, W.B. Saunders Company, 475, 1985.
- 16) Murray J.F., Nadel J.A.: Textbook of Respiratory Medicine, W.B. Saunders Company, Vol 2, 1888-1889, 1988

- 17) Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., et al: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eleventh Edition, McGraw-Hill Book Company, 1050, 1987.
- 18) Petterson K., Wollmer P.: Pulmonary clearance of tracers with different lipid and water solubility in experimental surfactant dysfunction. Eur J Nucl Med 19: 598 (abst), 1992.
- 19) Vainio H., Hiatanen E.: Role of extrahepatic metabolism in drug disposition and toxicity, in Concepts in Drug Metabolism, Part A, Marcel Dekker, 251, 1980.
- 20) Gram T.E.: The Metabolism of Xenobiotics of Drugs and Other Foreign Compounds, MTP Press, 159, 1980.
- 21) Benford D.J., Bridges J.W.: Xenobiotic metabolism in lung, Prog Drug Metab, 9: 53, 1986.
- 22) Autrup H.: Carcinogen metabolism in human tissues and cells. Drug Metab Rev 13: 603, 1982.
- 23) Trump B.F., Mcdowell E.M., Harris C.C.: Chemical carcinogenesis in the tracheobronchial epithelium. Environ Health Perspect 55: 77, 1984.
- 24) Damin D.A., Devereux T.R., Fouts J.R., et al: Pulmonary cytochrome p-450: isozyme profiles and induction by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in Clara and tip II cells and macrophages isolated from rabbit lung. Fed Proc 45: 321, 1985.
- 25) Hook G.E., Bend J.R.: Pulmonary metabolism of xenobiotics. Life Sci 18: 279, 1975.
- 26) Bend J.R., Serabjit-Singh C.J., Philpot R.M.: The pulmonary uptake, accumulation and metabolism of xenobiotics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 25: 97, 1985.
- 27) Brown E.A.B.: The localization, metabolism and effects of drugs and toxicants in the lung. Drug Metab Rev 2: 1, 1973.
- 28) Taplin G.V., Poe N.D.: A dual lung scanning technique for evaluation of pulmonary function. Radiol 85: 365-368, 1965.
- 29) Pircher F.J., Temple J.R., Kirsch W.J., et al: Distribution of pulmonary ventilation determined by radioisotope scanning: a preliminary report. Am J Roentgenol 94: 807-814, 1965.
- 30) Taplin G.V., Chopra S.K.: Lung perfusion-inhalation scintigraphy in obstructive airway disease and pulmonary embolism. Radiol Clin of North Am 16: 491-513, 1978.
- 31) Heyder J.: Mechanisms of aerosol particle deposition. Chest 80 (Suppl): 820-823, 1981.

- 32) Agnew J.E., Pavia D., Clarke S.W.: Aerosol particle impaction in the conducting airways. *Phys Med Biol* 29: 767-777, 1984.
- 33) Miki M., Isawa T., Teshima T., et al: Difference in inhaled aerosol deposition patterns in the lungs due to three different sized aerosols. *Nucl Med Commun* 13: 553-562, 1992.
- 34) Dolovich M., Ryan G., Newhouse M.T.: Aerosol penetration into the lung: influence of airway responses. *Chest* 80 (Suppl), 834-836, 1981.
- 35) Suzuki T., Swift D.L., Wagner H.N., et al: Mechanism of alveolar clearance of Tc-99m-labeled aerosol particles. *J Nucl Med* 23: 48 (Abst), 1982.
- 36) Hunchan G.J., Montgomery A.B., Lipavsky A., et al: Respiratory clearance of aerosolized radioactive solutes of varying molecular weight. *J Nucl Med* 28: 894-902, 1987.
- 37) Kawakami K., Tagaki H.: Pulmonary clearance of Tc-99m HMPAO aerosols - a new application of a lipophilic substance. *J Nucl Med* 30: 743 (Abst), 1989.
- 38) Durak H., Sayit E., Aktoğlu S., et al: Lung clearance of inhaled Tc-99m Eryromycin Lactobionate in non-smokers and smokers. *Nucl Med Commun* 17: 895-901, 1996.
- 39) Suskind H.: Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar capillary membran permeability. *J Nucl Med* 35: 207-208, 1994.
- 40) Mason G.R., Uszler J.M., Effros R.M., et al: Rapidly reversibl alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest* 83: 6-11, 1983.
- 41) Minty B.D., Jordan C., Jones J.G.: Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *Br Med J* 282: 1183-1186, 1981.
- 42) Suskind H., Weber D. A., Atkins H.L., et al: Does detoxification reverse the acute alveolitis of crack smokers? *J Nucl Med* 34: 439, 1993.
- 43) Caner B, Uğur Ö., Bayraktar M., et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetic detected by Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 35: 204-206, 1994.
- 44) Harrison N.K., Glanville A.R., Strickland B., et al: Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 83: 403-414, 1989.
- 45) Suskind H., Weber D.A., Lav H.Y., et al.: Technetium-99m-DTPA lung clearance in patients with lung and breast carcinoma undergoing radiation therapy. *Am Rew Respir Dis* 147: 67 (Abst), 1993.
- 46) Coates G., O' Brodovich H.: Measurement of pulmonary epithelial permeability with Tc-99m-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 16: 275-284, 1986.

- 47) Dusser D.J., Minty B.D., Collignon M.G., et al: Regional respiratory clearance of aerosolized 99m Tc-DTPA: posture and smoking effects. *Am Physiol Soc*, 2000-2006, 1984.
- 48) Coates G., O'Brodovich H.: Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 28: 903-906, 1987.
- 49) O'Brodovich H., Coates G., Kay J., et al: Simultaneous measurement of lung clearance rates of Tc-and In-DTPA in normal and damaged lungs. *J Appl Physiol* 66: 2293-2297, 1989.
- 50) Coates G., O'Brodovich H.: The contribution of lymphatic drainage to the clearance of inhaled 99m-Tc-DTPA from the lungs. *Clin Invest Med* 9: 15-20, 1986.
- 51) Peterson B.T., Gray L.D.: Pulmonary lymphatic drainage of Tc-99m DTPA from air space during lung inflation and lung injury. *J Apply Physiol* 63: 1136-1141, 1987.
- 52) Groth S., Hermansen F., Rossing N.: Pulmonary permeability in never smokers between 21 and 67 years of age. *J Appl Physiol* 67: 422-428, 1989.
- 53) Jones J.G., Minty B.D., Lawler P., et al: Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smoking. *Lancet* 1: 66-68, 1980.
- 54) Jones J.G., Minty B.D., Royston D., et al: Carboxihaemoglobin and pulmonary epithelial permeability in man. *Thorax* 38: 129-133, 1983.
- 55) Minty B.D., Jordan C., Jones J.G.: Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *BMJ* 282: 1183-1186, 1981.
- 56) Witten M.L., Lemen R.J., Quan S.F., et al: Acute cigarette smoke exposure increases alveolar permeability in rabbit. *Am Rew Respir Dis* 132: 321-325, 1985.
- 57) Minty B.D., Royston D., Jones J.G., et al: The effect of nicotine on pulmonary epithelial permeability in man. *Chest* 86: 72-74, 1984.
- 58) Hunchan G.J., Russell J.A., Barritault L.G., et al: Chronic air flow limitation does not increase respiratory epithelial permeability assessed by aerolized solute, but smoking does. *Am Rew Respir Dis* 130: 457-460, 1984.
- 59) Groth S., Hermansen F., Rossing N., et al: Pulmonary clearance of inhaled Tc-99m-DTPA: significance of site of aerosol deposition. *Clin Physiol* 10: 85-98, 1990.
- 60) Todisco T., Dottorini M., Rossi F., et al: Normal reference values for regional pulmonary peripheral airspace epithelial permeability. *Respiration* 55: 84-93, 1989.
- 61) O' Doherty M.J., Page C.J., Craft D.N., et al: Regional lung epithelial leakiness in smokers and nonsmokers. *Nucl Med Commun* 6: 3553-3557, 1985.
- 62) Minty B.D., Royston D.: Cigarette smoke induced changes in rat pulmonary clerance of 99m-Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 132: 1170-1172, 1985.

- 63) Nolop K.B., Maxwell D.L., Fleming J.S., et al: A comparison of Tc-99m DTPA and In-113m DTPA aerosol clearances in humans. *Am Rev Respir Dis* 136: 1112-1116, 1987.
- 64) Mardeler-Dambrine M., Lequern-Stanislas G., Chinet T.C., et al: Effects of tobacco smoke on respiratory epithelial clearance of DTPA and on lung histology in rats. *Eur Respir J* 4: 839-844, 1991.
- 65) Mason G.R., Effros R.M., Mena I.: Increase in pulmonary epithelial pore dimensions among smokers documented by diffusion scintiscan. *J Nucl Med* 24: P14 (Abst), 1983.
- 66) Işıtman A.T., Effros R., Collier B.D., et al: Binding and clearance of Tc99m pyrophosphate from the lungs of smokers and nonsmokers. *Radiology* 177P (Suppl): 179 (Abst), 1990.
- 67) Birsöz S, Turgay A.: *Psikiyatride İlaç Tedavisi, Medikomat Basım Yayın San.*1993. 69) Öztürk M.O.: *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkinci Basım, Evrim Basım Yayın Dağıtım*, 206-211, 1989.
- 68) Kayaalp S.O.: *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2, Beşinci Basım, Feryal Matbaacılık*, 1888-1899, 1990.
- 69) Öztürk M.O.: *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkinci Basım, Evrim Basım Yayın Dağıtım*, 206-211, 1989.
- 70) Kane J.M., Lieberman J.A. (eds): *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*, Guilford Press, 277-301, 1992.
- 71) Varnell R.M., Gadwin J.D., Richardson M.L., et al: Adult respiratory distress syndrome from overdose of tricyclic antidepressants. *Radiology* 170: Pt 1, 667-670, 1989.
- 72) Aronchick J.M., Geffer W.B.: Drug-induced pulmonary disease: an update. *J Thorac Imaging* 6: 19-29, 1991.
- 73) Bernstein J.G.: *Handbook of Drug Therapy in Psychiatry Part 1, Third Edition*, Mosby, 121-132, 1995.
- 74) Jordana M., Dolovich M., Irwing L.D., et al: Solute movement across the alveolar-capillary membrane after intra-tracheally administered bleomycin in rats. *Am Rev Respir Dis* 138: 96-100, 1988.
- 75) Rotmensch N.H., Liros M., Tupilski M., et al: Possible association of pnemonitis with amiodarone therapy. *Am Hear J* 100: 412-413, 1980.
- 76) Myers J.L., Kennedy J.I, Plumb V.J., et al: Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 18: 349-354, 1987.

- 77) Scott A., Spier M.D., Miguel A., et al: Unexpected deaths in depressed medical patients treated with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 52: 377-382, 1991.
- 78) Lüllmann-Rauch R., Scheid D.: Intraalveolar foam cells associated with lipidozis-like alterations in lung and liver of rats treated with tricyclic psychotropic drugs. *Virchows Arch B Cell Pathol* 19: 255-268, 1975.
- 79) Gleadwill I.C., Wise R.A., Schonfeld S.A., et al: Serial lung function testing in patients with amiodarone: a prospective study. *Am J Med.* 86: 4-10, 1989.
- 80) Foresti V., Carini L., Lovagnini-Scher C.A., et al: Amiodarone lung toxicity: role of pulmonary function tests. *Int J Clin Pharmacol Res* 7: 373-380, 1987.
- 81) Ohar J.A., Jackson F., Dettenmeier P.A., et al: Bronchoalveolar lavage cell count and differential are not reliable indicators of amiodarone-induced pneumonitis. *Chest* 102: 4, 999-1004, 1992.
- 82) Gershan M.D., Jonakait G.M: Uptake and release of 5-hydroxytryptamine by enteric serotonergic neurons: effects of fluoxetine (Lilly 110140) and chlorimipramine. *Br J Pharmacol* 66: 7-9, 1979.
- 83) Saxena P.R., Wallis D.I., Wauters W., et al (eds): Cardiovascular Pharmacology of 5-hydroxytryptamine: Prospective Therapeutic Applications. Klumer Academic, Dordrecht, The Netherlands, 1990.
- 84) Wanhutte P.M. (eds): Serotonin and The Cardiovascular System. Raven, Newyork, 1985.
- 85) Thomas D.P., Vane J.R.: 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. *Nature Land* 216: 335-338, 1967.
- 86) Szarek J.L., Zhang J.Z., Gruetter C.A.: Mechanisms of 5 hydroxytryptamine-induced contraction of isolated rat intrapulmonary bronchi. *Pulm Pharmacol* 8 (6): 273-281, 1995.
- 87) Takahashi T., Ward J.K., Tadjkarimi S., et al: 5-hydroxytryptamine facilitates colinergic bronchoconstriction in human and guinea pig airways. *Am j Respir Crit Care Med* 152: 377-380, 1995.
- 88) Ortiz J., Artigas F.: Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and platelet 5-hydroxytryptamine in rat blood: Clomipramine and fluoxetine. *Br J Pharmacol* 105: 941-946, 1992.
- 89) McMahan T.J., Hood J.S., Nossaman B.D., et al: Analysis of responses to serotonin in the pulmonary vascular bed of the cat. *J Apply Physiol* 93-102, 1993.