



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A.Fusun ÖNER EYÜBOĞLU

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN PULMONER
KOMPLİKASYONLAR

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ruhsel CÖRÜT

Ankara-2014



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A.Fusun ÖNER EYÜBOĞLU

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN PULMONER
KOMPLİKASYONLAR

Dr. RUHSEL CÖRÜT

Başkent üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Ankara-2014

KABUL VE ONAY

“ **Kemoterapötik İlaçlara Bağlı Gelişen Pulmoner Komplikasyonlar**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından/...../..... tarihinde, **GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**’nda **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan : (imza)
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye (Danışman) : (imza)
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye : (imza)
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

ONAY

...../...../.....

Prof. Dr Haldun MÜDERRİSOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tüm hayatım boyunca bana sevmeyi ve sevilmeyi öğreten, büyük bir sabırla her türlü sorunumla yakından ilgilenen maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan canım annem, kıymetli babam ve sevgili kardeşime...

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübesini, sabrını ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam, GÖĞÜS Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Füsun ÖNER EYÜBOĞLU'na...

Eğitimim süresince her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. M. Şule AKÇAY, Prof. Gaye ULUBAY, Doç. Dr. Şerife S. Bozbaş ve Doç. Dr. A. Elif Küpeli'ye...

Asistanlık eğitimim boyunca üzüntümle üzülen, mutluluğumla mutlu olan, her zaman her konuda desteğini benden esirgemeyen ve bana abla, dost olan biricik canım ablam Doç. Dr. A. Elif KÜPELİ'ye...

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sevgisini ve anne tavrını benden esirgemeyen, saygıdeğer hocam, canım ablam Prof. Dr. Özden Ö. ALTUNDAĞ'a...

Kliniğimizde beraber uyum içinde çalıştığımız sevgi dolu hemşire arkadaşlarıma ve iş yükümüze ortak olan personelimize...

Asistanlık sürem içerisinde bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma...

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kemoterapötik ilaçlar solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bu ilaçların inflamatuvar hastalıklarda da immünsupresif özellikleri dolayısıyla kullanımı giderek artmıştır. Kemoterapötik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli sorun organ toksisitesidir.

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları (İBAH) modern tıbbın başlangıcı ile tanımlanmaya başlanmıştır. İBAH benign infiltratlardan hayatı tehdit eden çok çeşitli akciğer hastalıklarına kadar değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

İBAH'ın görülme sıklığı konusunda yeterli veri yoktur. Bizde bu amaçla, retrospektif olarak onkoloji polikliniğinde kemoterapötik ajanlarla tedavi gören ve öksürük, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı ile başvuran 1231 hastadan İBAH tanısı alan 20 olguyu dahil ettik. Olgularda kadın/erkek oranı 11/9 ve ortalama yaş 53.2 olarak saptandı. Hastaların %55'i erkek idi. Kadın-erkek dağılımında olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Hastaların %70'inde öksürük, %60'ında dispne, %50'sinde ateş, %40'ında balgam semptomları mevcut idi. Tüm hastaların ortalama 1.saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV_1) değeri %69, zorlu vital kapasite (FVC) değeri %73, FEV_1/FVC oranı % 79, Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi (DLCO) %63 idi. Bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Akciğer grafisinde hastalarımızın 5'inde plevral effüzyon, 10'unda retiküler görünüm ve 5'inde konsolidasyon saptandı. Olguların yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografilerinde 6 hastada buzlu cam, 9 hastada buzlu cam+ intertisyel patern+ fibrozis birlikteyken, 5 hastada ise YRBT'de bir patoloji saptanmadı. Hastalarımızın 2'sine VATS ile İBAH tanısı konulurken, 18'ine klinik ve radyoloji ile tanı konulmuştur. Kemoterapötik ajanlara bağlı akciğer hastalığı görülme sıklığı %0.27 olarak saptanmıştır. Bleomisin (n:2), Siklofosomid (n:2), MTX (n:2), ARA-C (n:2), Desatinip (n:2), Erlotinip (n:2), Temadozol (n:1), Sisplatin (n:2), Transtuzumab (n:2), Oksaliplatin (n:1) ve Dokataksel (n:1) en çok pulmoner toksisite yapan kemoterapötik ajanlar olarak saptandı. Olguların %95'i steroid tedavisinden fayda gördü ($p<0.05$). Bu sonuçlar bize kemoterapötik ajan kullanan hastalar değerlendirilirken, İBAH riskinin göz önünde bulundurulması gerekliliğini ve yüksek klinik şüphe varlığında hızla tedavi başlanmasının önemini birkez daha vurgulamaktadır.

ABSTRACT

Chemotherapeutic drugs are used for the treatment of solid tumors and hematologic malignancies. In recent years, the use of these drugs as immunosuppressants, have steadily increased in inflammatory diseases. During the use of chemotherapeutic drugs, the most important problem is the organ toxicity.

Drug-induced lung disease (DILD) has been recently characterized by the onset of modern medicine. DILD may present a wide variety of lung diseases from benign infiltrates to life-threatening conditions.

There is not enough data about the incidence of DILD. For this purpose, we retrospectively reviewed 1231 patients from oncology department whom were treated with chemotherapeutic agents and included 20 patients with a diagnosis of DILD who were admitted with cough, fever, shortness of breath, chest pain. The male/female ratio was 11/9 and the mean age was found to be 53.2 years. Fifty-five percent of patients were men. No significant difference was found regarding the distribution of gender ($p > 0.05$). Seventy percent of patients were presented with cough, 60% with dyspnea, 50% with fever and 40% with sputum. The mean values of pulmonary function tests (PFT) were as follows: Forced expiratory volume (FEV1) was 69%, forced vital capacity (FVC) was 73%, FEV1/FVC was 79%, carbonmonoxide diffusion capacity was (DLCO) 63%. There was no statistically significant difference between these PFT values ($p > 0.05$). Chest X-rays revealed pleural effusion in 5, reticular pattern in 10 and consolidation in 10 patients. High-resolution computed tomography demonstrated ground glass opacity (GGO) in 6, GGO + interstitial pattern + fibrosis in 9 patients and no abnormality was detected in 5 patients. Two patients were diagnosed as DILD by video assisted thoracoscopic surgery (VATS) and 18 patients were diagnosed by clinical and radiological findings. The frequency of DILD was found to be 0.27%. Bleomycin (n=2), cyclophosphamide (n=2), methotrexat (n=2), ARA-C (n=2), Desatinip (n=2), Erlotinip (n=2), Temadozol (n=1), Cisplatin (n =2), Transtuzumab (n =2), Oxaliplatin (n=1) and Dokataksel (n=1) were the drugs caused the pulmonary toxicity. Ninety-five of the patients improved with systemic corticosteroid treatment ($p < 0.05$). These results suggested the importance of the awareness of the diagnosis and the early treatment of DILD in the patients using chemotherapeutic agents with a high clinical suspicion of the disease.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İlaç İlişkili Akciğer Hastalıkları	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.Patofizyoloji	4
2.1.3.Risk Faktörleri.....	8
2.2. İlaça Bağlı Başlıca Klinik Akciğer Sendromları	10
2.2.1.Kronik Pnömonit/Fibrozis.....	10
2.2.2. Hipersensitivite Pnömonitisi	11
2.2.3.Akut Kardiyojenik Olmayan Akciğer Ödemi	11
2.2.4.Kriptojenik Organize Pnömoni.....	12
2.2.5.Alveolar Hipoventilasyon	13
2.2.6.Bronkospazm.....	14
2.2.7. Öksürük	15
2.2.8.Plevral Effüzyon.....	15
2.2.9.Pulmoner Vasküler Hastalık (Venöz tromboemboli, Pulmoner hipertansiyon, Vaskülit, Veno-oklüziv hastalık).....	16
2.2.10.İlaç İlişkili Diğer Akciğer Reaksiyonları	17
2.3.İlaça Bağlı Akciğer Hasarı Şüphelenilen Hastaya Yaklaşım	19
2.3.1.Öykü.....	19
2.3.2.Laboratuar	19
2.3.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	21
2.4.Açık Akciğer Biyopsisi.....	21

2.5. Ayırıcı Tanı	21
2.6. Tanısal Yaklaşım	22
2.7. En Sık İbâh Gelişimine Sebep Olan Kemoterapötikler	23
2.7.1. Azatioprin/Merkaptopürin.....	23
2.7.2. Sitozin Arabinozid-C (ARA-C)	24
2.7.3. Bis-Kloranitroüre (BCNU).....	24
2.7.4. Bleomisin	25
2.7.5. Busulfan	27
2.7.6. Dasatinib.....	28
2.7.7. Doksetaksel ve Paklitaksel	30
2.7.8. Erlotinip.....	33
2.7.9. Gefitinib	34
2.7.10. Gempitabin	35
2.7.11. Metotreksat.....	36
2.7.12. Mitomisin	38
2.7.13. Oksaliplatin	39
2.7.14. Retinoik Asit(ATRA).....	39
2.7.15. Siklofosfomid	40
2.7.16. Trastuzumab	40
2.7.17. Temazolomid.....	41
3. MATERYEL VE METOD	46
3.1. Hasta Sayısı.....	46
3.2. Laboratuvar Bulguları	47
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA.....	58
KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AP	: Eozinofilik Pnömoni
ARA-C	: Sitozin Arabinosid-C
ARB	: Aside Rezistan Boyama
ARDS	: Akut Respiratuar Stress Sendromu
ATRA	: Retinoik Asit
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BCNU	: Bis-kloronitroüre
BOOP	: Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
CMV	: Sitomegalovirüs
DAH	: Diffüz Akciğer Hasarı
DİF	: Diffüz İnterstisyel Fibrozis
DLCO	: Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörleri
FEF	: Zorlu Ekspiratuvar Akım
FEV1	: 1.Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
HP	: Hipersensitivite Pnömoni
İBAH	: İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları
İL-1	: İnterlökin-1
İPF	: İnterstisyel Pulmoner Fibrozis
KHDAH	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Hastalığı
KIP	: Kronik İnterstisyel Pnömoni
KOP	: Kriptojenik Organize Pnömoni
KT	: Kemoterapi
MGG	: May Grünwald Giemsa
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar
PA	: Posterior Anterior
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEF	:Zirve Ekspiratuvar Akım
RT	: Radyoterapi
RV	: Rezidüel Volüm
SFT	:Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBC	: Tüberküloz
TGF-beta	: Transforming Growth Faktör
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF-alfa	: Anti-tümör Nekroz Faktör
VATS	: Video-asisted Toroskopik Cerrahi
VC	: Vital Kapasite
VTE	: Venöz Tromboemboli
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	İlaç ilişkili Başlıca Pulmoner Sendromlar	3
Tablo 2.2.	Kronik pnömonitis/fibrozis yapan bazı ajanlar.....	10
Tablo 2.3.	Hipersensitivite pnömonitisiye neden olan ajanlar	11
Tablo 2.4.	Akut kardiyojenik olmayan akciğer ödemi yapan ajanlar	12
Tablo 2.5.	Bronşiolitis obliterans ile birlikte olan KOP/BOOP'a neden olan ilaçlar	13
Tablo 2.6.	Bronkospazma neden olan bazı ilaçlar	14
Tablo 2.7.	Plevral effüzyona neden olan bazı ilaçlar	15
Tablo 2.8.	Pulmoner vasküler hastalığa neden olan bazı ilaçlar	17
Tablo 2.9.	İlaç ile ilişkili diğer akciğer reaksiyonları	18
Tablo 2.10.	Ayırıcı tanıda radyolojik görünüm	22
Tablo 3.1.	MGG boyamada normal hücre sayısı değerlerinin dağılımı.....	48
Tablo 3.2.	MGG boyamasındaki hücre yoğunluğuna göre değerlendirme	48
Tablo 4.1.	Olguların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı.....	50
Tablo 4.2.	İBAH Saptanan Hastalarımızın Fiberoptik bronkoskopinin İBAH ile uyum oranı dağılımı	55
Tablo 4.3.	İBAH Saptanan Hastalarımızın Tedaviden yarar gören hastaların dağılımı ..	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İBAH patogenezi.....	5
Şekil 2.2. Temazolomid ve diğer imidazotetrazinon moleküllerinin yapısı	42
Şekil 2.3. Temazolomid'in etki mekanizması.....	43
Şekil 2.4. Toplam 475 tedavi kürü uygulanan, yüksek dereceli gliomalı.....	44
Şekil 4.1. İBAH Saptanan Hastalarımızın Kanser Tipi Dağılımı	51
Şekil 4.2. İBAH Saptanan Hastalarımızın Semptomların Dağılımı.....	52
Şekil 4.3. İBAH Saptanan Hastalarımızın Cinsiyete Göre SFT ve Pletismografi Sonuçları	53
Şekil 4.4. İBAH Saptanan Hastalarımızın ÖnTanı Dağılım Grafiği.....	53
Şekil 4.5. İBAH Saptanan Hastalarımızın PA Akciğer Grafisindeki Görünümün Dağılımı	54
Şekil 4.6. İBAH Saptanan Hastalarımızın YRBT Bulgularının Dağılımı.....	55
Şekil 4.7. İBAH Saptanan Hastalarımızın Tanı Yöntemi Dağılımı	56
Şekil 4.8. KT Alan Hastalarda Eşlik Eden RT Dağılımı.....	56
Şekil 4.9. İBAH Tanısına Neden Olan KT İlaçların Olgulara Dağılımı	57

1. GİRİŞ

Kemoterapötik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli sorun organ toksisitesidir. Bu grup ilaçların kullanımında etki mekanizmaları, biyoyararlanım, eliminasyon yolu, ilaç etkileşiminin bilinmesi yanında, toksisitesinin bilinmesi ve izlenmesi de önem taşımaktadır. Kemoterapi ilaçlarının en uygun dozu tedavi edici ancak major toksisite riskini de en aza indiren doz olmalıdır.

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları (İBAH) modern tıbbın başlangıcı ile tanımlanmaya başlanmıştır. Akciğer parankimi, plevra ve hava yollarını etkilediği bilinen 100 den fazla ilaç vardır ve bu listeye sürekli yeni ilaçlar eklenmektedir. Her yıl İBAH ile ilgili birçok makale yayımlanmaktadır. İBAH benign infiltratlardan hayatı tehdit eden çok çeşitli akciğer hastalıklarına kadar değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

İBAH'ın görülme sıklığı konusunda yeterli veri yoktur. Direk akciğer grafisinin tanı için yetersiz olması ve sıklıkla yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) gerekmesi İBAH' a sebep olan ilaçları kullanan hekimlerin göğüs hastalıkları dışından hekimler olması, genellikle tanının atlanmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte pek çok ülkede ilaç yan etkilerinin sistematik kayıtlarının tutulmaması nedeni ile İBAH sıklığının kesin tayini çok güçtür. Tüm interstisyel akciğer hastalıklarının %2,5-3'nün ilaçlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları gelişme riski ilaca ve hastaya göre değişmektedir (1,2)

Genel olarak kemoterapötik ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve doz ilişkili kemik iliği baskılanması olmakla birlikte ilaçların kendine özgü daha özgün toksisiteleri de gözlenmektedir. İlaç toksisitesi, hastalarda ek morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. İlaç toksisiteleri yan etkinin derecesine göre: grade1: Hafif, grade 2: Orta, grade 3: Şiddetli, grade 4: Hayatı tehdit eden ve grade 5: Ölümle sonuçlanan olmak üzere beş kategoriye ayrılmıştır. İlaç toksisitesi uygulamayı takiben akut görülebileceği gibi (bulantı, kusma), 2-3 hafta (subakut) sonra (kemik iliği baskılanması) ya da çok uzun süreçte (kronik) ortaya çıkabilmektedir. Kemoterapötiklere bağlı toksisite gelişmesinde ilacın maksimum plazma konsantrasyonu yanında hastanın yaşı, performans durumu, öncesinde kemoterapi ya da radyoterapi alma durumu, organların fonksiyonel durumu, beslenme ve ayrıca genetik polimorfizm gibi birçok faktör önem taşımaktadır (3-7).

Kemoterapi alan hastaların izleminde ortaya çıkacak semptomlar ilaç toksisitesi açısından da değerlendirilmelidir. Kemoterapötik doz ve kullanım süresinin de toksisiteye

katkısı göz ardı edilmemelidir. Kemoterapi sırasında ve sonrasında gelişen akciğer toksisitesinin etyolojisi ve klinik seyri ve patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalar alveolar epitel hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkisi, inflamatuvar immün cevabın indüklenmesi, endotel hücre hasarı ve kapiller sızıntı sendromu olarak bildirilmektedir. Kemoterapötiklere bağlı akciğer hasarı erken (2 ay içinde) ya da geç başlangıçlı olarak gelişir. İBAH, akciğerin interstisyel bölgesinde gelişirken son dönemde interstisyel fibrozisle sonlanabilmektedir. Kemoterapötiklere bağlı gelişen akciğer hasarının bir kısmı da kemik iliğinin baskılanması sonucu gelişebilecek genel sorunlardır. Bunlar fırsatçı infeksiyonlar (viral-bakteri-mantar pnömonileri) ve akciğer içi kanamalardır. İlaça bağlı akciğer hasarının en önemli semptomu nefes darlığıdır. Kuru öksürük, egzersiz dispnesi, düşük derece ateş ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla birlikte PA akciğer grafisinde yama tarzı pulmoner infiltrasyon İBAH'ı düşündürmelidir. Durumun erken fark edilmesi halinde uygulanacak tedavi ile tam düzelme sağlanabilir (5-8).

Kemoterapötik ilaçların yan etkileri ve toksisiteleri sonucu gelişebilecek akciğer ile ilişkili sorunların önlenmesi için; bu etkilerin önceden bilinip yakın takip edilmesi ile birlikte erken ve hızlı müdahale sonrasında gerekirse ilacın tamamen kesilmesi ya da değiştirilmesi önerilmektedir. Gereken olgularda sistemik steroid bu tabloyu önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (5-7,9).

Bu çalışmamızda merkezimizde kemoterapi alan hastalarda gelişmiş akciğer toksisitesi ve bununla ilgili sorunları tanımlamayı ve ayrıntılı incelemeyi hedefledik. Hastaların demografik özellikleri, kullanılan kemoterapötik ajanın dozu, süresi, olguların primer tanıları, eşlik eden hastalıkları, solunum sistemi şikayetleri, muayene bulguları, radyolojik bulguları, solunum testleri, varsa patoloji sonuçları ve gelişen akciğer sorunlarının zamanlaması, seyri, tedavisi ve sonuçları kaydedildi.

Verilerimizin ışığında merkezimizde çeşitli nedenlere bağlı kemoterapi alan hastalardaki pulmoner toksisite oranlarını belirlemek, primer hastalığın seyri üzerine varsa etkilerini değerlendirmek, toksisite, tedavileri ve sonuçları hakkındaki verileri incelemeyi amaçladık. Elde ettiğimiz bu bilgileri literatür bilgileri ile karşılaştırılarak benzerlik ya da farklılıkları ortaya koymayı planladık. Ayrıca bu hasta grubunun bulguları ve tedavi süreçleri açısından farkındalığımızı artırarak olguların tedavi ve takiplerine katkıda bulunabilmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç İlişkili Akciğer Hastalıkları

İBAH, modern tıbbın ilk çağlarından itibaren klinisyenler tarafından sorgulanmaktadır. 1880 yılında, William Osler, opiat ile ilişkili akciğer ödemi olan bir olguyu tariflemiş ve bir patofizyolojik ilişki olduğunu ileri sürmüştür. 1972 yılında, Edward Rosenow (10) kapsamlı olarak bu konuyu araştırmış ve akciğer toksisitesine neden olan 20 adet ilaç saptamıştır. On yıl sonra, Cooper ve arkadaşları (10) ilaç listesini 37' ye kadar genişletmişlerdir. O zamandan bu yana 350 üzeri ilaç, hava yolları, parankim, plevra, akciğer dolaşımı, mediasten, vokal kord ve solunum kasları (Tablo1) da dahil olmak üzere solunum sisteminin hemen hemen tüm bileşenlerini içeren akciğer belirtilerinden sorumlu tutulmuştur. Akciğer toksisitesine neden olan ilaç sayısı, şüphesiz yeni ajanlar geliştirildikçe sürekli olarak artmaya devam edecektir.

Tablo 2.1. İlaç İlişkili Başlıca Pulmoner Sendromlar

- 1-Kronik pnömonitis/fibrozis*
- 2-Hipersensitivite pnömonisi*
- 3-Akut kardiyojenik olmayan ödem*
- 4-Organize pnömoni
- 5-Alveolar hipoventilasyon
- 6-Bronkospazm
- 7-Öksürük
- 8-Konsantrik bronşiolitis obliterans
- 9-Plevral effüzyon
- 10-Venöz tromboemboli
- 11-Pulmoner vaskülit
- 12-Pulmoner hipertansiyon
- 13-İlaç ilişkili SLE
- 14-Alveolar proteinozis
- 15-Alveolar hemoraji
- 16-Pulmoner renal sendrom
- 17-Mediastinal patolojiler
- 18-Panlobüler amfizem
- 19-Pulmoner kalsinozis
- 20-Psödoseptik sendrom

*En yaygın pulmoner yan etkiler

İBAH epidemiyolojisi tam olarak bilinmemekte olup, tanı için diğer hastalıkların dışlanması (örneğin; infeksiyon ve tümör) gerekliliği unutulmamalıdır. İBAH' ın patognomonik olarak klinik, laboratuvar, fizyolojik, radyolojik ve histolojik bulgusu yoktur. Ayrıca her ilaç için doz veya maruziyet ile İBAH gelişimi arasında ilişki farklılık göstermektedir. Bazı ilaçların toksisitesi akut olarak gelişebilirken, bazıları yıllar sonra (örneğin; siklofosfomid) ortaya çıkabilir. İBAH gelişimi için risk faktörleri arasında diğer ilaçlarla birlikte kullanım, eş zamanlı oksijen ya da radyasyon tedavisi en sık sebeplerdir.

İBAH olan olguların en tipik semptomu nefes darlığıdır. Tedavisi büyük ölçüde semptomatik olarak yapılır. Tipik olarak, sorumlu ilaç tedaviden çıkarılır ve özellikle önemli akciğer semptomları ya da gaz değişim anormallikleri başladığında, kortikosteroid tedavisi denenebilir. Kortikosteroid kullanımı için bilimsel temel zayıf olduğundan, iyi tasarlanmış çalışmalar tarafından desteklenmeye ihtiyaç vardır.

2.1.1.Epidemiyoloji

İBAH'ın tam olarak sıklığını belirlemek, özgün bir tanı testi olmaması nedeniyle klinisyenler için zordur. İlaç yan etkileri, Amerika Birleşik Devletlerinde 2 milyondan fazla olgu ve 100.000 ölüm dahil olmak üzere her yıl ortaya çıktığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastane ölümlerinin yaklaşık % 0,3 ilaç ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Kemoterapötik ajan alan hastalarda gelişen tüm yan etkiler incelendiğinde %10 oranında akciğer kaynaklı ilaç reaksiyonu görülmektedir (10).

İlaça bağlı pulmoner toksisitenin kesin sıklığı bilinmezken, dünyada yapılan çeşitli çalışmalar İBAH'ın atlanan bir tanı olduğunu göstermektedir.

İlaça bağlı akciğer hastalığı tanısını koymadaki başarısızlık önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir.

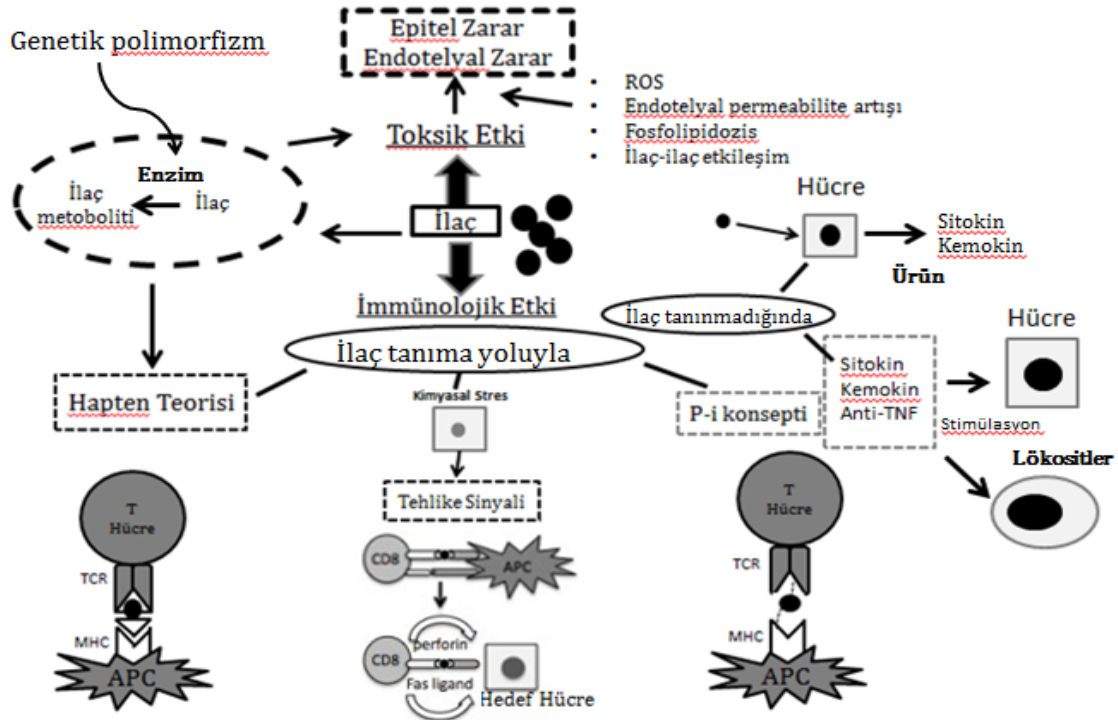
2.1.2.Patofizyoloji

İlaçların pek çoğu için, toksisite gelişimine neden olan patofizyoloji konusunda yeterli bilgi yoktur. Aynı ilacı kullanan hastaların bazılarında interstisyel pnömoni gelişirken bazılarında neden gelişmediği ya da neden sadece histopatolojik değişikliklerle sınırlı kaldığı açıklanamayan bir konu olup burada genetik predispozanın rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı ilaçların sadece yüksek dozda kullanılması durumunda toksisite

ortaya çıktığı bildirilirken bazı ilaçlarda ise düşük dozlarda dahi ciddi yan etkiler ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastanın ilacı kullanmaya başlamadan önceki akciğer fonksiyonlarının, ilaç kullanmasına neden olan altta yatan hastalığının, çevresel faktörlerin, kullanılan ilacın aktivasyon ve detoksifikasyon mekanizmalarının, birlikte alınan diğer ilaç ve tedavilerin (kombine kemoterapi, radyoterapi, oksijen tedavisi) İBAH gelişiminde belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Antineoplastik ajanlara bağlı gelişen akciğer hasarı patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. En toksik etkilerinin direkt sitotoksik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Aşağıdaki patofizyolojik mekanizmalar (10) İBAH gelişiminde sorumlu tutulmaktadır.

İBAH tanısı, kanser hastalarında sık solunan oksijenin yüksek düzeyde uygulanmasının akciğer toksisitesini açıklayabilecek olası bir etken olarak düşünülmüştür ve bleomisin (13) verilen hastalarda pulmoner toksisite gelişmesinde bu mekanizmanın da rolü olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2.1. İBAH patogenezi

1-Sitotoksik etki ile akciğer hasar mekanizması:

Reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere ilaçlar, akciğerde alveol onarım mekanizmalarında bozulma (14,15) ve çeşitli sitokinlerin serbest metabolitleri devre dışı bırakmasında azalma (10,16) gibi birden fazla mekanizma aracılığı ile sitotoksik akciğer yaralanmasına neden olabilmektedir (17,18,20). Birçok ajan akciğere sitotoksik olabilir. Bleomisin, metotreksat (MTX) , nitrofurantoin, siklofosomid ve sülfasalazin, amiodaron gibi toksik olmayan ilaçlar sitotoksik etki ile akciğere toksik etki gösterebilir (21). Kemoterapi, akciğer sitotoksitesine örnektir. Antibiyotikler, alkilleyici maddeler, anti-metabolitler, nitrozaminler, rapamisin analogları gibi kemoterapötik ajanlar ile tedavi sırasında ya da kısa bir süre sonra pulmoner reaksiyonun ciddi bir türü olan sitotoksik etki ortaya çıkmaktadır (10). İBAH riski kemoterapi ile eş zamanlı verilen radyoterapi ve oksijen tedavisi ile artmaktadır (10,22).

Sitotoksik akciğer hasarı patogenezinde sitokinler ve inflamatuvar hücrelerin etkisi ile pnömositlerde ya da alveoler kapiller endotelde doğrudan yaralanma yapabilir. Kemoterapötik ajanlar (gemsitabinvs.) tarafından uyarılan sitokin, sistemik yol aracılığı ile kapillerden sızıntıya neden olarak pulmoner ödeme yol açabilir. Trisiklik antidepresanlar, tight-junction kanallarında bozulma yaparak hücre içi kalsiyum dengesizliği ile endotelde hasar oluşturur ve erken dönemde akciğer hasarı geliştirir (17).

MTX-kaynaklı pulmoner toksisitesi, serbest oksijen radikalleri gibi IL-1 beta, TNF-alfa ve TGF-beta, nitrik oksit gibi çeşitli sitokinlerin salgısını artırma ile inflamasyona neden olmaktadır (18).

Gefitinib, alveoler tamir mekanizmalarını bozarak akciğer hasarı etkilerini potansiyelize eder (10,14-16,17-21). Bununla ilgili Suzuki ve arkadaşları gefitinib tedavisi altında pulmoner fibrozis oluşumunda epidermal büyüme faktörü reseptörü fosforilasyonunu azaltarak ve epitel proliferasyonunda yenilenmeyi engelleyerek İBAH'a yol açtığını bildirmişlerdir. (15).

Amiodaronun toksisite mekanizması aktive protein C ve kaspaz yolların aktivasyonuna yol açarak akciğer epitel hücrelerinin apoptozisine ve toksik oksijen radikallerinin daha sonra tahliye edilmesi yoluyla moleküllerin lizozomal membranın yapısının bozulmasına neden olarak akciğerde toksisite geliştirir (19). Ek bir mekanizma da toksik metabolitlerin inaktivasyonunu azaltmaktır (10,16-21).

Mitomisin C, nitrofurantoin ve bleomisin, serbest oksijen radikallerinin oluşumu sonucu pulmoner toksisite geliştirmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalar, İBAH' da hidrojen peroksit, serbest oksijen radikali, hidroksil gibi maddeler üretirlerken, bleomisin için yapılan çalışmalar akciğer içinde bleomisinin demir ile kompleks oluşturarak da pulmoner toksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir (17, 20).

Sonuç olarak kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen sitotoksik akciğer hasarının net mekanizması ve tetikleyen unsurları tam olarak açıklanamamıştır. Bir olasılık da gaz değişimi oranıdır ve bu yüksek oksijen yükünü sağlayan ilaçlara bağlı zararlar akciğerlerde görülebilmektedir (17).

2-İmmünolojik yol ile akciğer hasar mekanizması:

İlaçlara karşı gelişen immün yanıt ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. İlaça bağlı gelişen immün reaksiyonlar, Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre dört kategoriye içermektedir (10). Bütün bu reaksiyonlar, T hücre ile düzenlenir ancak etkin fonksiyonu esas olarak antikor aracılığı ile olur. İBAH, immünohistokimyasal sistem reaksiyonları içinde en fazla T hücre-aracılı olarak gelişir. Schatz ve arkadaşları eozinofilik interstisyel tutulum ile karakterize pnömoni olgusunda immün kompleks aracılı bağışıklık reaksiyonu sonucunda geliştiğini saptamıştır (23).

İlaç tanıma yolu ile:

İlaç aşırı duyarlılığında T hücrelerinin rolü ile ilgili olarak 3 teori ortaya konmuştur.

a-Hapten teorisi:

İlaçlar gibi küçük moleküllerin tanınması hapten teorisi ile B ve T hücreleri aracılığıyla olmaktadır. İlaçların çoğu immünojenik değildir. Birçok ilaç, düşük molekül ağırlıklı (<1000 kiloDalton) olup etkisini göstermesi için kovalent olarak hücreye bağlanabilme gereksinimi duyar. Etkin immunogenler olmak için yüksek molekül ağırlıklı bir taşıyıcı molekül olan hapten proteinine bağlanması gerekir (25). Bir hapten doğrudan bir majör histokompatibilite kompleks molekülü tarafından sunulan bir immünojenik peptide bağlanabilir.

Tek başına kimyasal olarak aktif olmayan bir ilaç, metabolizma sırasında reaktif olabilir (25). Bu reaktif metabolitler, sitotoksisiteye neden olur ya da hücrel proteinlere kovalent bağlanarak immünojenik kompleks oluşturarak etki gösterir (26). Bu

komplekslere karşı bağışıklık sisteminin verdiği yanıt bireyler arasında farklılık gösterir (25).

b-Pi konsepti teorisi:

Pichler ve arkadaşları, bağışıklık reseptörleri (pi-kavramı) ve ilaçlar arasındaki farmakolojik etkileşimi ayrıntılı olarak araştırmıştır (24). T hücre reseptörleriyle kovalent olarak bağlanarak peptid veya proteinleri uyarma yolu ile olurken, ilaç eğer hücreler tarafından tanınmıyorsa doğrudan belirli T hücrelerini aktive ederek bazı sitokin ve kemokinlerin salınmasına neden olduğu bulunmuştur. 'Pi' modeline göre bir ilacın yapısal özelliklerine göre metabolize edilmesi, üretilmesi ve bağışıklık sistemine verdiği tepkisinin farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur (24).

c-Tehlike sinyali teorisi:

Bağışıklık sisteminin en önemli işlevlerinden biri kendinden olmayanı ayırt etmektir. Bağışıklık sistemi öz proteinler ile karşılaşırsa, tolerans gelişmesine neden olur. Bunun aksine, kendinden olmayan ve yabancı protein ile karşılaşmadan da bir bağışıklık yanıtı elde edilmektedir.

Matzinger, önerilen bağışıklık tepkilerini tehlike sinyali modeli ile açıklamıştır (26). Matzinger göre, dendritik hücrelerin aktivasyonu stres, hasar ya da anormal ölüm geçiren dokular tarafından endojen tehlike sinyalleri ve patojenler tarafından geliştirilen eksojen tehlike sinyalleri tarafından serbest bırakılan perforin aracılığı ile dendritik hücreler gibi target hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Bazı ilaçlar immünolojik tetikleyici olarak hücre hasarı ve harekete neden olabilmektedir.

İlaç-kaynaklı pulmoner yan etkiler ve toksisitesi şematik olarak Şekil 1 'de gösterilmiştir.

2.1.3.Risk Faktörleri

İlaçlara ikincil pulmoner yan etkilere yakalanma olasılığı ve yan etki şekli öngörülemez. Bilinen risk faktörlerinin bazıları aşağıdaki gibidir:

1-Yaş: İleri yaşın ilaca bağlı akciğer hastalığının gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Genel olarak ilaç toksisitesi riski 2-3 yaş grubu çocukluk ve 70 yaş

üzeri ile ilişkilidir. Kemoterapötik ilaçlar içinde bleomisine bağlı pulmoner fibrozis gelişimini hızlandıran en önemli faktörün ileri yaş olduğu bildirilmektedir.

2-Biriken doz: Sitotoksik ilaçlar genellikle artan doz ile akciğerlerde ilaç birikimine neden olmaktadır. Biriken doz ile akciğer toksisite görülme sıklığı % 20 ile % 50 arasında riski artırmaktadır (örneğin; BCNU tedavisinde 1500 mg/m² üzerinde verildiğinde) .

3-Oksijen tedavisi: Oksijene yüksek konsantrasyonda maruz kalma akut solunum sıkıntısı sendromunun şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Solunan oksijenin büyük bir kısmı endotel ve tip 1 epitel hücrelerine zarar verebilen serbest oksidan radikalleri üretir. Bleomisin ya da amiodaron ile oksijen fraksiyonu birleşimi sonucu akut respiratuar distress sendromuna (ARDS) neden olabileceği bilinmektedir.

4-Kombine tedavi: Eş zamanlı alınan ilaçların rolünün önemli olabileceği düşünülmektedir. Sisplatin ve bleomisin kombinasyonu sinerjistik etki ile interstisyel akciğer hastalığı riskini artırırken Vinblastin ve mitomisin kombinasyonunun astım riskini artırdığı bildirilmektedir.

5-Radyasyon: Pulmoner hasara yol açan oksidan radikallerin üretimine neden olabilir. Kemoterapi ile kombine radyasyon tedavisi sinerjistik bir etkiye neden olabilmektedir (27).

6-Mesleksi faktörler: Asbest maruziyeti, ergo alkaloidleri ve bleomisinin solunum sistemi üzerine zararlı etkilerini artırabilir (28).

7-Altta yatan akciğer hastalığı: Genel olarak, önceden akciğer hastalığı var olan hastalarda ilaç toksisitesi gelişme riski artmaktadır. Örneğin, romatoid pnömonitis tanısı olan hastalarda modifiye ilaçlar solunum hastalığı gelişme riskini göreceli olarak artırabilir.

8- Cinsiyet: Tek başına cinsiyet ilaç kaynaklı akciğer hastalığı gelişiminde kritik rol oynamaz. Ancak, bazı hastalıklar kadınlarda daha sık görülür ve erkeklere göre daha kötü seyreder. Benzer şekilde, amiodaron akciğer toksisitesi erkeklerde daha yaygındır ancak bu amiodaronun erkeklerde daha sık kullanılır olması ile ilgili olabilir.

2.2. İlaça Bağlı Başlıca Klinik Akciğer Sendromları

2.2.1.Kronik Pnömonit/Fibrozis

İlaçların geniş bir kısmının İBAH'ın en yaygın etkisi olan kronik interstisyel pnömoni ya da fibrozis oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Sorumlu maddelerin bazıları Tablo 2 de listelenmiştir. İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF) gelişiminde özellikle trisiklik anti-depresan ve selektif serotonin reseptör inhibitörleri gibi antidepresan ilaçların kullanımının süreci hızlandığı bildirilmektedir (10). Bu hastalarda genellikle öksürük ve nefes darlığı sinsi başlangıçlıdır. Kilo kaybı ve çomak parmak, altta yatan bir malignite ya da IPF varlığı kronik pnömonitis olasılığını artırmaktadır(10). Akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü toraks BT (YRBT) genellikle akciğer bazallerinde subplevral bölgelerde başlayan ve ilerleyerek yaygın retiküler infiltrasyonlar ortaya koymaktadır. Solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçları genellikle total akciğer kapasitesi (TLC), vital kapasite (VC) , karbon monoksit (DLCO) diffüzyon kapasitesi azalır (10). İstirahat ya da egzersiz ile azalan arteriyel hipoksemi görülür (10).

Tablo 2.2. Kronik pnömonitis/fibrozis yapan bazı ajanlar

Kemoterapatik ajanlar	Non-kemoterapatik ajanlar
Azatiopürin	Amiodaron*
BCNU	Anti-TNF
Bleomisin*	Kokain
Busulfan	Altın
Klorambusil	Heroin
Siklofosomid	Metizerjit
Fludarabin	Nitrofurantoin
Gemsitabin	Penisilamin
6-Merkaptopürin	Fenitoin
Metotreksat	Sirolimus
Paklitaksel/dokataksel	Statinler
Tirozin kinaz inh(imitanib)	Sulfasalazin
Mitomisin C	Tokainid
*En yaygın kullanılan	*En yaygın kullanılan

2.2.2. Hipersensitivite Pnömonitisi

Hemen her ilaç pulmoner infiltrasyonlar ve eozinofili ile seyreden genel aşırı duyarlılık tipi reaksiyona neden olabilir (10). Sıklıkla sorumlu olan ajanlar Tablo 3'te listelenmiştir. Hasta öksürük, nefes darlığı, ateş, döküntü, kas ağrısı, periferik eozinofili ve akciğerde küçük infiltratlarla birkaç gün içinde akut başlangıçlı oluşan Löffler sendromu ile ortaya çıkabilir (10). Diğer bir klinik tablo ise subfebril ateş, gece terlemesi, kuru öksürük ve kilo kaybı ile birkaç ay içinde subakut başlangıç gösteren kronik eozinofilik pnömoni ile ortaya çıkabilir. KT alanlarda eozinofilinin sık görülmesi nedeniyle ilaca bağlı hipersensitivite pnömonitisi tanısı koymak güçleşmektedir. Tanı genellikle bronkoskopiyle bronkoalveolar lavaj (BAL) ve biyopsi alınması ve kortikosteroid tedavisine olumlu yanıt varlığı ile konulmaktadır. Prognoz için mortalite oranı %1' in altında bildirilmektedir (10).

Tablo 2.3. Hipersensitivite pnömonitisiye neden olan ajanlar

Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
Azatiopürin	Antibiyotikler
Bleomisin	Anti-TNF
Busulfan	İzoniazid
İmitanib	Nitrofurontain
Metotreksat*	NSAİİ
Nitrojen mustard	Penisilamin
Prokarbazin	Fenitoin
Taksanlar	Statinler
*En yaygın uygulanan	*En yaygın uygulanan

2.2.3. Akut Kardiyojenik Olmayan Akciğer Ödemi

Çeşitli ilaçlara maruz kalma sonrası kardiyojenik olmayan akciğer ödemi gelişebilir (Tablo 4). Bu hastalar genellikle akut nefes darlığı ve saatler boyunca devam eden kuru öksürük ile karşımıza çıkar. Fizik muayenede inspiratuar raller duyulurken arter kan gazında hipoksemiye ait bulgular görülür (10). Akciğer grafisinde genellikle yaygın asiner ya da buzlu cam infiltrasyonlar görülmektedir. Histopatolojisi ARDS' ye benzer olabilir. Birçok mekanizma ilaca bağlı kardiyojenik olmayan pulmoner ödemden sorumlu

tutulmuştur. İlk olarak tedavi sürecinde kullanılan bazı ilaçlar membranı daha geçirgen hale getirip solunum filtrasyon katsayısını artırır (10). İkinci olarak, bazı maddeler santral sinir sistemini deprese ederek (SSS) nörojenik pulmoner ödem ile sonuçlanan tabloya yol açabilmektedir. Son olarak, bazı ilaçların emilimi saatler içinde kendine özgü reaksiyon ile kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme neden olabilmektedir. Prognoz, ajana bağlı olarak değişir (10). Örneğin; Karmustine bağlı akciğer ödemi olan hastalarda genellikle kötü prognoz ile seyrederken salisilatın aşırı dozda alınması ile ilişkili akciğer ödemine uygun tedavi ile prognoz olumlu yönde düzeltilebilir (10).

Tablo 2.4. Akut kardiyojenik olmayan akciğer ödemi yapan ajanlar

Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
Azatiopürin	Amiodaron
Sitozin arabinosid	Aspirin ve NSAİİ
Gemsitabin	Kokain
G-CSF	Opiat (heroin)
IL-2	Sedatif/hipnotik ilaçlar
Metotreksat	Sulfasalazin
Mitomisin C	Tokolitikler (terbutalin, ritodrin)
Nitrojen mustard	IFN-gama1b
Retinoik asit (ATRA)	
TNF	
Vinblastin ile mitomisin kombinasyon	

2.2.4.Kriptojenik Organize Pnömoni

Çeşitli ilaçlar, kriptojenik organize pnömoni (KOP) gelişimine (Tablo 5) ya da bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) gelişimine neden olur. KOP tanısında ‘kriptojenik’ diyebilmek için daha önce ilaç maruziyeti olması gerekmektedir. Bu hastalarda genellikle öksürük, nefes darlığı, fizik muayenede raller ve akciğer grafisinde yamalı infiltratlar görülür. SFT, obstrüktif ya da restriktif patern ile uyumludur. Altın ve penisilamin BOOP yapan etyolojik ajanlar olup genellikle Romatoid Artrit (RA)

hastalığının tedavisinde kullanılma sürecinde KOP'a neden olabilir. Bu nedenle bu hastaların altta yatan kollojen vasküler bozukluğunu ilaca bağlı KOP ile ayırt etmek güçleşebilir. Bu hastaların yönetimi, yüksek klinik şüphe, akciğer biyopsisi, sorumlu ilacın tedavisinden hızla çıkarılması ve kortikosteroid tedavinin eklenmesini gerektirir. İdiyopatik KOP da olduğu gibi sonuç genel olarak olumludur (10).

Tablo 2.5. Bronşiolitis obliterans ile birlikte olan KOP/BOOP'a neden olan ilaçlar

Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
Bleomisin	Amiodaron
Siklofosomid	Amfoterisin B
Metotreksat	Karbamazepin
Mitomisin C	Kokain
	Nitrofurontain
	Penisilamin
	Fenitoin
	Sirolimus
	Sulfasalazin
	Tiklopidin

2.2.5. Alveolar Hipoventilasyon

Alveoler hipoventilasyon ilaçların neden olduğu solunum depresyonuna ya da solunum kas fonksiyonun bozulmasına bağlıdır. Altta yatan akciğer veya nöromusküler bozukluğu olan hastalar, akut hiperkarbik solunum yetmezliği gelişimine daha yatkındır. Aminoglikozidlerden neomisin, streptomisin, tobramisin, gentamisin, amikasin, kanamisin ve netilmisine (29) maruz kalmış hastalarda alveolar hipoventilasyon tarif edilmiştir. Aminoglikozidlerin nadir fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etkisi nöromusküler blokajdır. Aminoglikozid ile indüklenen nöromusküler blokaj riski, ilaç seviyeleri, hipomagnezemi ve hipokalsemi, nöromusküler blokaja sebep olan bir hastalık ya da ilaç varlığında artmaktadır (10). Bu hastalıkların yönetimi solunum yetmezliğini önlemek amacıyla tedaviden sorumlu ilacın çıkarılması ve invaziv ya da non-invaziv destek tedavisinin başlanmasıdır (10).

2.2.6. Bronkospazm

İlaca bağı bronkospazma çeşitli maddeler neden olur. Tablo 6’da bronkospazma neden olan ajanlar belirtilmiştir. Hastalar genellikle hırıltı, öksürük ya da nefes darlığı semptomları ile karşımıza çıkar. SFT’ si tipik olarak obstrüksiyon ile uyumludur. FEV1/FVC oranı % 70’in altında seyretmektedir (10). İlaca bağı bronkospasm mekanizması özellikle ilacın etkin maddesine göre değışir. Astımlı hastalarda, sağıklı bireylerin aksine, beta-adrenerjik blokerler, alfa-adrenerjik blokerler, bronkodilatator inhibisyonu içeren ilaçlar tarafından dakikalar içinde bronkospazma neden olmaktadır (10). Herhangi bir uygulama yöntemi (örneğin; oral, iv veya oftalmik) bronkospazm gelişmesine neden olabilir. Aspirin, 5-lipooksijenaz yolu ile bronkodilatator prostaglandinlerde bir azalma (örneğin; prostaglandin E2) ve bronkokonstrüktör olan sistein- lökotrien üretimini artırarak bronkospazma neden olmaktadır (10). Dipiridamol, bir bronş ajanı olan adenozin düzeyini artırarak bronkospazma neden olmaktadır (10). Altın ve penisilamin irreversible hava yolu obstrüksiyonu yaparak bronşiolitis obliteransa neden olarak bronkospazm kliniğı gelişmektedir (10).

Tablo 2.6.Bronkospazma neden olan bazı ilaçlar

Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
IL-2	Aspirin ve NSAİİ
Metotreksat	Beta-blokerler
Vinblastin	Kontrast madde
Vinka alkaloidleri ile mitomisin	Kortikosteroidler
	Dipiridamol
	Altın
	Nitrofurantoin
	Kokain, heroin
	Penisilamin
	Protamin

2.2.7. Öksürük

İlaça bağlı akciğer hastalığının en sık görülen belirtilerinden biri olan öksürük, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara üst ve alt hava yolları içinde bulunan öksürük reseptörlerini uyarımı ile gerçekleşen vagus sinir aracılı bir refleks yanıtıdır (10). Öksürük, genellikle ilaca bağlı bronkospazm ya da ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda oluşur. Bununla birlikte, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri bu hastaların yaklaşık %10'unda izole edilmiş bir bronkospazm veya parankimal akciğer hastalığı nedenidir (30).

2.2.8. Plevral Effüzyon

İlaçlar, plevral effüzyona çok sık neden olurken akciğer parankiminde sıvı toplanması daha az sıklıkla görülür (31). Tablo 7' de plevral effüzyona neden olan ajanlar listelenmiştir. Plevral effüzyon genelde akut olarak başlar. Nitrofurantoin, amiodaron, metotreksat gibi ilaçlara maruz kaldıktan sonra, aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu başlar ve bir sistemik lupus eritematozus benzeri reaksiyon ortaya çıkar. Antikoagülanlar da akut plevral effüzyon oluşturabilir. Kronik plevral effüzyon, gecikmiş aşırı duyarlılık tipi yanıt (metotreksat, prokarbazin... vs) ya da inflamasyon / fibrozis sonucu (örneğin; busulfan ve metotreksat) interstisyel akciğer gelişimi ile birlikte ilaçlara uzun süreli maruz kaldıktan sonra ortaya çıkabilir (10). Yeni antineoplastik ajanlar dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötik maddeler, plevra sıvısı oluşumu ile ilişkilidir (10).

Tablo 2.7. Plevral effüzyona neden olan bazı ilaçlar

Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
Bleomisin	Amiodaron
Busulfan	Antikoagülanlar
Etoposid	Bromokriptin
Gemsitabin	Dantrolen
Metotreksat	Özefagial sklerozan madde
Mitomisin	Metizerjit
Prokarbazin	Nitrofurontain
Taksanlar	
Tirozin kinaz inhibitörleri	

2.2.9.Pulmoner Vasküler Hastalık (Venöz tromboemboli, Pulmoner hipertansiyon, Vaskülit, Venoz-oklüziv hastalık)

Venöz tromboemboli (VTE), pulmoner hipertansiyon, vaskülit veya pulmoner venoz-oklüziv hastalığa neden olarak pulmoner vasküler dolaşımı etkileyen ilaçlar Tablo 8'da listelenmiştir. Oral kontraseptif ve diğer doğum kontrol yöntemi olarak östrojen ihtiva eden maddeler VTE'ye neden olabilir. VTE riski olmayan hastalar, risk faktörü olanlar (10) ile karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü nesil doğum kontrol hapları kullanan hastalarda nispeten pulmoner tromboemboli (PTE) riski (%0,05) daha düşüktür. Hiperkoagülabilesi olan ya da hormon replasman tedavisi alan hastalarda KT alan hastaların ek olarak maligniteye yönelik tedavi alması durumunda VTE gelişme riski artmaktadır (10).

Venöz tromboemboli, ilaç-kaynaklı pulmoner hipertansiyon nedeni bilinmeyen bir mekanizma ile, çeşitli ilaçlara maruz kaldıktan sonra gelişebilir. Amfetamin, fenfluramin ve deksfenfluramin gibi ilaç kullanımıyla primer pulmoner hipertansiyon (genel olarak risk oranı % 6.3, ilaçların > 3 ay boyunca kullanılmış olmasıyla > %20 risk vardır) gelişme riskinin attırdığını göstermiştir (10). Fenfluramin ve deksfenfluramin piyasadan dünya çapında çekilmiş olmasına rağmen ABD'de yaklaşık 5 milyon yetişkin iştah kesmek için kullanmaya devam etmektedir (10). Bu klinisyenler ilaca bağlı pulmoner hipertansiyon açısından bu ilaçları kullanan hastaları İBAH açısından yakın takip edilmelidir(10). Oral kontraseptif ve diğer östrojen içeren maddeler de pulmoner hipertansiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (10).

Busulfan, nitrofurantoin ya da kokain ve eroin gibi sedatiflere maruz kalan hastalarda inflamatuvar vaskülit genelde bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile birlikte görülmektedir. Ancak, bu vasküler yanıtın, ilaca maruz kalma sonucu birincil ya da ikincil etkisi net olarak belirlenememiştir. Zafirlukast ve nadiren montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri ile 5000-20000 olguda 1 hasta tanımlanmıştır. Bu hastalarda periferik eozinofili, eozinofilik vaskülit, periferik nöropati ve kalp yetmezliğini içeren Churg-Strauss sendromuna özgü vaskülit benzeri bir durum geliştiği gözlenmiştir (32).

Akciğer venoz-oklüziv hastalık, birçok maddeye (Tablo 8) maruz kaldıktan sonra rapor edilen çok nadir görülen bir yan etkidir.

Tablo 2.8. Pulmoner vasküler hastalığa neden olan bazı ilaçlar

Komplikasyon	Kemoterapötik ajanlar	Non-kemoterapötik ajanlar
Tromboembolik hastalık		Östrojenler Fenitoin Steroidler Aminorex Amfetaminler Deksfenfluramin Fenfluramin L-triptofan
Pulmoner hipertansiyon	Mitomisin IL-2	Oral kontraseptif Kokain/heroin Nitrofurontain
Vaskülit	Busulfan	
Veno-oklüziv hastalık	Bleomisin Busulfan BCNU Mitomisin	Zafirlukast Montelukast Oral kontraseptif

2.2.10.İlaç İlişkili Diğer Akciğer Reaksiyonları

İlaçlara bağlı nadir görülen akciğer reaksiyonları tablo 9’da listelenmiştir. Anti-tümör nekroz faktör (TNF-alfa) (örneğin; etanersept, infliksimab ve adalimumab) de, ilaç-kaynaklı lupus benzeri sendrom %5-12 oranında bildirilmektedir (10). SLE benzeri reaksiyonun karaciğerde hangi mekanizma ile geliştiği açıklanamamıştır. Hidralazin ve izoniazide bağlı SLE, bu ilaçların karaciğerde asetilize olmasına bağlı gelişmektedir (10). Hidralazini 400 mg / gün doz alan hastaların % 20’sinde SLE benzeri tablo ortaya çıkmakta olup, nadiren 400 mgr/gün altında tedavi alan hastalarda da görülebilir (10). Prokainamide bağlı SLE, antinükleer antikor (ANA) için pozitif ilişkili olanlarda tedavi dozu 3 ay-1 yılı bulan hastaların yaklaşık % 50’ sinde gelişir (10). Kollojenöz SLE de çift zincirli DNA bulunması prognozu olumsuz yönde etkilerken ilaç ilişkili SLE’ de prognozu iyi yönde etkiler. Tipik olarak, plörezi, nefes darlığı, ateş ve artralji gibi sistemik şikayetler ile birlikte birkaç ay hatta yıllarca ilaç kullandıktan sonra sinsi bir şekilde gelişir (10). PA akciğer grafisinde plevral effüzyon, atelektazi, diffüz interstisyel infiltrasyon ve alveolar infiltrasyon gibi lupus akciğer tutulumunda görülen radyolojik bulgular görülebilir (10). Soruna neden olan ajanın tedaviden çıkarılması genellikle hızla semptomların gerilemesiyle sonuçlanır ancak bazen kortikosteroidler semptomatik rahatlama için gerekli olmaktadır.

Tablo 2.9. İlaç ile ilişkili diğer akciğer reaksiyonları

İlaç ilişkili SLE	Hidralizin İzoniazid Anti-TNF Prokainamid Penisilamin Kinidin
Alveolar hemoraji	Abciximab Bevacizumab Amiodaron Mitomisin C
Alveolar hemoraji	Antikoagülanlar Nitrofurontain Pensilamin Amfoterisin B
Alveolar proteinozis	Busulfan
Churge-Strauss vaskülit	Zafirlukast Montelukast
Mediastinal anomaliler	Metotreksat Fenitoin
Lipomatozis	Kortikosteroidler
Mediastinit	Sklerozan madde
Panlobuler amfizem	Metilfenidat
Pulmoner kalsifikasyonlar	Antiasitler Kalsiyum Yüksek doz D vitamini
Psödösepsis	Kronik salisilat intoksikasyonu

Alveoler hemoraji ve hemoptizi bazı ilaçlara (Tablo 9) maruz kaldıktan sonra ortaya çıkabilir. İlaç ilişkili hemoptiziye en yaygın olarak enfarkt ile birlikte olan pulmoner tromboemboli neden olur. Penisilamin, Goodpasture sendrom benzeri pulmoner-renal sendroma neden olabilir. Oral antikoagülan tedavisi, tedavi başlangıcından sonra günler ya da yıllar sonra spontan akciğer kanamasına neden olabilir. Anjiyoplasti ve stent yerleştirildikten sonra restenoz azaltan trombosit glikoprotein 2b/3a reseptörlerine karşı etkili olan absiksimab, kimerik monoklonal antikor, ciddi alveoler hemorajiye neden olabilir (33). Absiksimabın ilk dozundan sonra nadir bir komplikasyon olan alveolar hemoraji, saatler içinde ya da maksimum 2 gün içinde hemoglobun düzeylerinde düşüş olan, hemoptizi, hipoksemik solunum yetmezliği, yaygın alveoler infiltrasyon ile başvuran hastalarda şüphe edilmelidir. Bevasizumab, vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı bir monoklonal antikordur ve akciğer, kolon kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserleri tedavi etmek için kullanılır ve ölümcül pulmoner hemorajiye neden olabilir.

Mediastinal anormallikler ilaç toksisitesinin bir göstergesi olabilir (tablo 9). Fenitoin, periferik lenfadenopati ve nadiren mediastinal lenfadenopati ile ilişkili bir psödolenfoma sendromuna neden olabilir. Metotreksat, bir aşırı duyarlılık tipi yanıt sırasında geçici hiler adenopatiye neden olabilir. Tipik olarak, lenfadenopati 1-2 hafta sonra, ilacın kesilmesi ile geriler. Lipomatozisin göstergesi olan mediastinal dolgunluk kortikosteroidlere bağlı gelişen alışılmadık bir yan etkidir. Kortikosteroid alan hastalarda mediastinal genişleme, adenopati şüphesini arttırmış olsa da, lipomatozis ile adenopati ayrımı için konglomera ve lipid içeren doku görünümü tipik BT bulgusudur. PA akciğer grafisi ile düz bir mediastinal sınır karakteristiktir. Ateş ve göğüs ağrısı ile ilişkili mediastinit özofagus varis skleroterapinin nadir bir yan etkisidir.

Literatürde ilaca bağlı bildirilen diğer nadir gelişen akciğer toksisiteleri, busulfana bağlı alveoler proteinozis, metilfenidat kaynaklı panlobüler amfizem ve hiperkalsemiye yol açan uyuşturucular, antiasitler, kalsiyum ve yüksek doz D vitamini ile ortaya çıkar. Uzun süreli salisilat kullanımı da bir pseudosepsis sendromuna neden olabilir.

2.3.İlaca Bağlı Akciğer Hasarı Şüphelenen Hastaya Yaklaşım

2.3.1.Öykü

İBAH' ın klinik ve laboratuvar bulguları öksürük, ateş, nefes darlığı ve hipoksemi gibi genel yakınmalardır (10,22). İBAH tanısı için öksürük, ateş, nefes darlığı ve / veya plöretik göğüs ağrısı olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği, infeksiyon hastalıkları ya da kanser ile ilişkili bir bulgu ekarte edildikten sonra radyolojik bulgular pulmoner toksisite ile ilişkilendirebilir. Buna ek olarak ilacın kesilmesiyle semptomlarda gerileme gözlenmesi İBAH tanısını güçlendirir.

2.3.2.Laboratuvar

Serum Markerları

KL-6, tip 2 pnömonisitlerden salınan müsinöz bir glikoproteindir. Özellikle kollojen vasküler hastalıklarla ilişkili interstisyel pnömonin tanısında ve aktivitesini belirlemede kullanılan bir serum belitecidir. KL-6, interstisyel akciğer hastalıkları için duyarlı bir gösterge olarak bildirilmiştir (34). kriptojenik pnömoni (KOP) / eozinofilik pnömoni (AP) veya hipersensitivite pnömoni (HP) si dışlandığında kalan Diffüz akciğer

hasarı (DAH) ve kronik interstisyel pnömoni (KIP) hastalarda KL-6 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (35). Ayrıca, yüzey proteinleri SP-A ve SP-D pulmoner fibrozise özgün bir belirteç olarak bildirilmiştir(36). İnómata ve arkadaşları SP-A, SP-B ve KL-6 seviyelerinin epidermal büyüme faktörü reseptörü, tirozin kinaz inhibitörü ve gefitinip tedavisi alanlarla ilişkili İBAH olan hastaların serumunda arttığını göstermiştir (37). Disintegrin ve metalloproteinaz 8 olan serum ADAM 8 konsantrasyonu, toksisite düşünülen hastalarda şüpheli ilaç ile yapılan provakasyon test sonucunda ADAM 8 indüksiyonuna bağlı gelişen eozinofilik akciğer hasarı tanımlanmıştır. Bu grup hastada ADAM 8 proteininin yükseldiği tespit edilmiştir (10).

Solunum Fonksiyon Testleri

İlaçların akciğer üzerine olan olumsuz etkilerini tespit etmek için SFT' nin rolü yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer hasarını inceleyen çalışmaların çoğunluğu bleomisin, busulfan ve amiodaron üzerine odaklanmıştır. En sık SFT sonucu anormallikleri rezidüel volüm (RV), total akciğer kapasitesi (TLC) düşüklüğü ve DLCO da azalma olarak bildirilmektedir (38). Kemoterapi alan hastalarda saptanan SFT anormallikleri her zaman İBAH' ı göstermez. Hastaların efor kapasitesi ve hemoglobin düzeyleri SFT sonuçlarını etkileyen önemli değişkenlerdir. İlaçların pulmoner yan etkilerinde SFT 'nin rolünü değerlendiren iyi tasarlanmış klinik çalışmalar mevcut değildir. Kesin veriler elde edilene dek SFT, solunumsal yakınmaları değerlendirmede yardımcı bir test olarak kabul edilmektedir (10).

Bronkoscopi Ve Bronkoalveolar Lavaj(Bal)

Bronkoscopi, pnömonitis ve lenfanjitis karsinomatozis, vaskülit, alveoler kanama veya pnömoni ayırıcı tanısı için yararlı olabilir.

BAL sitoloji normal ise, HP ve KOP / EP gibi birçok ilaca bağlı immünolojik reaksiyonlar dışlanabilir (39). BAL'da CD8 hücre üstünlüğü olan lenfositik alveolit en sık görülen değişikliktir. MTX ile indüklenen pnömonitiste CD4 hücreleri artabilir, bu artışın aynı zamanda ampisilin, nitrofurontain ve sirolimus kullanımı ile arttığı da gösterilmiştir (40).

2.3.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri

İBAH'ın radyolojisi farklılık gösterebilmektedir. Diffüz hasarda dağınık ya da diffüz buzlu cam görünümü, daha ağır olgularda bilateral simetrik konsolidasyonlar; interstisyel pnömonide diffüz heterojen opasiteler (buzlu cam görünümü, fokal konsolidasyon alanları, irregüler lineer opasiteler); BOOP'da periferik yerleşimli buzlu cam manzarası ya da bilateral konsolidasyon alanları, kötü sınırlı nodüler opasiteler, sentrilobüler opasiteler ve bronşiyal dallanma sıktır. Eozinofilik pnömonide periferik ve üst loblarda yerleşmiş buzlu cam ve konsolidasyon alanları; pulmoner hemorajilerde ise buzlu cam veya dağınık opasiteler saptanır. Mineral yağ pnömonisinde HRCT'de lipit dansiteleri saptanmaktadır. BOOP'da yer değiştiren opasiteler, eozinofilik pulmoner ödemin negatif görünümü varken, deskuamatif interstisyel pnömonide ise mozaik görünüm şeklinde radyolojik bulgu verebilmektedir (40-41).

2.4. Açık Akciğer Biyopsisi

Şüpheli akciğer hasarı olan hastaların değerlendirilmesinde akciğer biyopsisinin ana rolü, histopatolojik bulgularla (örneğin; organize pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömoni) toksisiteyi karakterize etmek ve diğer patolojileri dışlamak içindir. İBAH için patognomonik bulgular ve histolojik kriterler kesin olmadığı için akciğer biyopsisi nadiren akciğer hasarı antineoplastik ajanla ilişkilendirilmiştir.

2.5. Ayırıcı Tanı

İBAH tanısı için daha önce de belirtildiği gibi herhangi bir patognomonik kriter yoktur. Çünkü İBAH tanısı dışlama yöntemi ile tanıya gidilen bir hastalık grubudur. Ayırıcı tanıda radyolojik olarak tutulum şekline göre düşünmemiz gereken durumlar Tablo 10 da listelenmiştir. Ayırıcı tanı özellikle bağışıklığı baskılayan ajanlar da dahil olmak üzere birden fazla ilaç ile tedavi edilen kanser hastalarında daha geniştir. Tutulum şekline göre bazı hastalıkları dışlamak mümkün olmaktadır. Hasta bazen minimal semptom ya da hiçbir belirti ve bulgu vermeyebilir ama akciğer grafisi veya SFT sonuçları anormallikler gösterebilir. İlaç maruziyeti sonucu radyografik anormallikler fark edilebilir nitelikte olmayabilir. Literatürde yıllar sonra ilaca bağlı akciğer hasarı gelişen vakalar da bildirilmektedir (10). Bu doğru tanıya ulaşmak için klinik şüphe yüksek düzeyde olmalıdır.

Akciğer grafisi, SFT sonuçları ve zaman zaman akciğer BT'si ayırıcı tanının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Aşağıdaki tetkikleri içeren çalışmalar tanı koymada yardımcı olabilir:

- 1-Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için elektrokardiyogram (EKG),
- 2-İnfeksiyon patojenini tespit etmek için yapılan balgam ile ilgili çalışmalar (Örneğin: Gram boyama, Wright boyama, spesifik ve non-spesifik kültür, Pnömosistit Carini veya Legionella Antijeni için direk immünflorasan ve aside rezistan bakteri (ARB) kültürü),
- 3-Vaskülit ve kollojen vasküler hastalıkları dışlamak için immünolojik çalışmalar; tanıya ulaşmaya yardım eder.

Tablo 2.10. Ayırıcı tanıda radyolojik görünüm

Diffüz hastalık	Lokalize hastalık
İnfeksiyon	İnfeksiyon
Malignite	Malignite
Lenfantik metastaz	Pulmoner emboli
Pulmoner ödem	Radyasyon pnömoniti
Pulmoner fibrozis	İlaç toksisitesi
Radyasyon pnömonitis/fibrozis	
ARDS	
Hipersensitivite pnömonisi	
Pulmoner hemoraji	
İlaç toksisitesi	

2.6. Tanısal Yaklaşım

İBAH tanısı güçlükle konulan bir hastalık grubudur. Sıklıkla patognomonik bir belirti, laboratuvar testi veya histopatolojik bulgusu olmadığından, genellikle ayırıcı tanı yapılarak kesin tanıya varılmaktadır. Klinik olarak diğer akciğer hastalıkları ile çok benzeştiğinden ve sıklıkla tedavi edilmekte olan altta yatan hastalığın progresyonu ile karıştığından tanısı zordur. Kesin tanı için aşağıdaki 5 kriterin bulunması gereklidir(43).

- 1-Mutlak ilaç maruziyeti
- 2-Uygun klinik tablo

3-Olası diğer tanıların dışlanması (enfeksiyon, altta yatan malignitenin akciğer tutulumu, ekstresek alerjik alveolit gibi inhalasyona bağlı sebepler)

4-İlacın kesilmesi ile semptomlarda düzelme olması (pulmoner fibroz ya da alveolar hasar gelişmişse semptomlarda düzelme olmaz). Bazı olgularda ise klinik sadece kortikosteroid tedavi ile düzelmektedir.

5-İlacın yeniden başlanması ile semptomların tekrar etmesi. Bu kriterin doğrulanması ciddi problemlere sebep olabileceğinden sonuçları iyi değerlendirilerek karar verilmelidir.

İBAH tanı ve tedavisinde hasta yönetimi önemlidir. Çünkü en kısa zamanda tanı almalı ve tedavi başlanmalıdır

Kesin tanıya ulaşılamadığında o zaman invaziv tanı yöntemlerini kullanmamız gerekebilir. Tipik olarak, fiberoptik bronkoskopi ile BAL ve transbronşiyal akciğer biyopsi ile örnek alınması etyolojisi belirsiz olan lokalize veya yaygın akciğer hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde bir sonraki adımdır. Bu işlem enfeksiyonlar ve malign lezyonlar (yaklaşık %70 - % 90) için tanı koymada kolaylık sağlamasına rağmen, ilaca bağlı toksisite nedeni de dahil olmak üzere interstisyel inflamatuvar lezyonlar için daha düşük bir tanı oranı vardır. Torakoskopik biyopsi veya daha az yaygın olan açık akciğer biyopsisinin tanıda yeri belirsizdir. Ayırıcı tanıda akciğer tutulumu olan, özellikle interstisyel akciğer hastalığını içeren kimi hastalarda önerilmektedir.

Bu işlemlerin tanısal değeri büyüktür. Kritik hastalarda nispeten düşük komplikasyon oranı vardır. İBAH'da difüz alveolar hasar, spesifik olmayan fibrinöz eksuda, atipik veya reaktif alveolar tip 2 hücreler, inflamatuvar hücreler ve fibrotik odak varlığı tipik histopatolojik değişikliklerdir. Bir çalışmada açık akciğer biyopsisi yapılan yaygın infiltratları olan hastaların % 20 'sinde ilaç reaksiyonuna ait histolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir(33).

2.7.En Sık İbah Gelişimine Sebep Olan Kemoterapötikler

2.7.1.Azatioprin/Merkaptopürin

Azatiopürin, DNA sentezini inhibe eden bir pürin analogu olup (örneğin, İPF ve organ nakli) habis olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan bir immünsupresif ajandır. Merkaptopürin, azatiopürinin aktif metaboliti olan bir anti-neoplastik ajandır. Azatiopürin

nadiren(<%1) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına, diffüz alveolar hasara ve pulmoner fibrozise neden olur(10).

2.7.2. Sitozin Arabinozid-C (ARA-C)

Sitozin arabinozid kemik iliği nakli öncesi akut lösemi ve diğer hematolojik malignitelere remisyona neden olmak için kullanılan bir sitotoksik ajandır. Yoğun Ara-c tedavi rejimleri ölümcül kardiyak olmayan akciğer ödemi ile ilişkili bulunmuştur (10). Ara-C'ye pulmoner toksisitede akciğer dokusunun histolojik incelemesinde hücresel atipi ve diğer sitotoksik ilaçları dışlamak ve mononükleer infiltrasyon olmadan alveol içinde proteinli maddeleri işaretleyerek göstermek gereklidir. Toksikite, ilacın alımı sırasında solunum sıkıntısı gelişen hastaların %13-28 inde, ilaç uygulama tamamladıktan bir ay içinde yaklaşık yarısında nefes darlığı, ateş, öksürük vs semptomlarla gelişir (10). Bu reaksiyon altında yatan mekanizma bilinmemektedir ve mortalite yüksektir. Ara-C' ye bağlı İBAH'da mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir. Periferik ödem ve infeksiyöz komplikasyonlar için gözetim altında tutulmalıdır. Tedavi büyük ölçüde gerektiğinde hidrasyon ve elektrolit replasmanının yapılması ve enfeksiyondan şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisinin başlanması gibi destekleyici niteliktedir.

2.7.3.Bis-Kloranitroüre (BCNU)

Karmustin veya BCNU, lomustin (klor-etilnitroüre), semustin (metil-klor-etilnitroüre) ve klorzosin üyelerini içeren nitrozüre ailesiyle ilgili geniş çalışmalar mevcuttur. Bu sitotoksik maddelerin kan-beyin bariyerinden geçebilme yeteneği olması nedeniyle merkezi sinir sistemi maligniteleri dahil olmak üzere çeşitli tümörlere karşı etkilidir. BCNU, ilaç kesildikten sonra ilerleyici interstisyel pulmoner fibrozis ve granülomatöz iltihaba neden olur. BCNU' ya bağlı akciğer toksisitesinin patogenezi net olarak bilinmemektedir. BCNU, önemli bir anti-oksidan savunma mekanizması olan glutasyon redüktazı inhibe ederek glutasyon depolarını azaltma yolu ile akciğer hasarına neden olur. BCNU, sitotoksik etkisiyle tip 2 alveolar hücrelerde hiperplazi, displazi ve proliferasyon yaparak fibroblastik fokus ve interstisyel fibrozis oluşturmaktadır(10).

BCNU' ya bağlı pulmoner toksisitede PA akciğer grafisinde retiküler nodüler infiltrasyon görülmektedir. Tipik olarak ciddi nefes darlığı ve prodüktif olmayan öksürükle

başlayan semptomlarla başvurur. Ancak, BCNU' nun başlangıç semptomları oldukça değişken özellik göstermektedir. Tedavi başladıktan günler hatta 17 yıl sonra bile semptom verebilir (10). Risk faktörleri olarak toplam doz, diğer maddeler ve önceden var olan akciğer hastalığı sayılabilir. Düşük doz uygulanan BCNU ve diğer ajanlar da dahil pulmoner toksisite insidansı %1- %5, yüksek doz uygulanan hastalarda (1500 mg/m²) bu oran %20 ile %50 arasında değişmektedir (10). Siklofosfomid gibi diğer ajanlar ve radyasyon, BCNU' ya bağlı akciğer hasarı riskini artırabilir ancak bu konuda sinerjik bir etkileşim gösterilmiş değildir (10). Radyolojik değişiklikler olmadan DLCO düşüklüğü BCNU alan hastalarda ortaya çıkabilir.

SFT ve diffüzyon testi genellikle tedavi ve pulmoner toksisite arasındaki latent period göz önüne alındığında uzun vadede aralıklı olarak subklinik hastalığı izlemek için BCNU tedavisi sırasında yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım kimi hastalarda BCNU' ya bağlı pulmoner fibrozis gelişimi gibi kötü sonuçların erken fark edilmesinde kısmen yardımcı olmaktadır. BCNU' ya bağlı akciğer hasarı yaklaşık olarak %90 oranında ölümcüldür. Kortikosteroid tedavisinin BCNU' ya bağlı akciğer hasarı gelişimini önleme ya da tedavide etkisi çok azdır. Primer tedavi, hemen BCNU' yu tedaviden çıkarma ve destekleyici bakım sağlamaktır. Diğer nitrozürelere ile oluşturulan akciğer hasarının sıklığı hakkında daha az bilgi olmasına rağmen her BCNU ile benzer etkiler olduğu bildirilmiştir (10).

2.7.4. Bleomisin

Bleomisin, *Streptomyces verticillus*' dan izole edilen sitotoksik bir antibiyotiktir. Baş-boyun kanserleri, germ hücre tümörleri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılır. Bleomisin, cilt ve akciğerde birikerek cilt ülserlerine ve pulmoner fibrozise neden olur. Bleomisin' e bağlı akciğer hasarı ve doz-kısıtlayıcı yan etkileri ilk olarak 1972 ' de tanımlanmıştır (10). Pulmoner toksisite insidansı yaklaşık %10 (%3- %40) dur. Hastaların %1-2' sinde İBAH ölümcül seyredir.

Bleomisine bağlı akciğer hasarının patogenezi bilinmemektedir (10). Bleomisin tekrarlanabilir hayvan modellerinde interstisyel fibröz ve pnömonitise neden olduğu için pulmoner fibrozis patofizyolojisini aydınlatmada sıkça kullanılan bir hayvan modeli olmuştur. Erken dönemde Bleomisin' e bağlı akciğer hasarı, akut respiratuar disease sendromunun (ARDS) fibroproliferatif fazı gibi akut ve organize diffüz alveolar hasar

benzeri özellik gösterir. Bleomisin alveolar epitel ve vasküler endotel hücrelerde hücre içi demiri oksijen varlığında bağlar ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerini oluşturur.

Serbest oksijen radikalleri, solunum zarına hasar ile sonuçlanan önemli hücresel bileşenleri (örneğin; DNA, lipid ve protein) değiştirebilir. İntratekal ve intravenöz bleomisin hayvan modellerinde, akciğer içinde sitokin seviyelerini yükseltmiştir. Belemişine bağlı akciğer hasarının patogenezinde transforming growth faktör (TGF)-beta, TNF-alfa, intörlökin-1 ve diğer sitokinler önemli rol oynar (10).

Bleomisinin akciğer toksisitesi, DNA onarımı ve fibrinolizi artırarak aşırı alveoler epitel hücre apoptozis veya DNA hasarını engelleyerek önlenebileceği düşünülmektedir (45-48). Son zamanlarda, IPF'li hastaların distal alveollerinde epitel hücre türevli integrin alfa-beta6 ekspresyonu artmış (49). Fibrozis geliştikten sonra uygulandığında bile, farelerde bleomisin kaynaklı fibrozisin engellediği gösterilmiştir. Çoklu kemirgen modellerine özgü gen ekspresyon profil çalışmasında bleomisin-kaynaklı pulmoner fibrozise özgü 12 benzersiz transkript tespit edilmiş ancak diğer modeller için kanıtlanmamıştır (10). Bleomisin toksisitesi altında yatan patogeneze mekanizmaları bu çalışmalar ile anlaşılır hale gelmiştir. Yeni antifibrotik tedaviler olmasına rağmen bazı hastalarda pulmoner fibrozis yatkınlığı önlenememektedir.

Bleomisin, akciğer toksisitesi ile ilgili 3 adet major klinik bulgu verir:

- 1-Kronik interstisyel fibrozis,
- 2-Hipersensitivite pnömonitisi,
- 3-Kriptojenik organize pnömoni (KOP).

İntertisyel fibrozis, tedavi edilen hastaların yaklaşık % 11'inde ortaya çıkan, bugüne kadar en yaygın olan yan etkisidir. Hastalar genellikle tedavi sonrası birkaç haftadan 6 aya kadar kuru öksürük ve nefes darlığı semptomlarıyla subakut bir başlangıç göstermektedir (34). Plöretik göğüs ağrısı hastaların yaklaşık %3'ünde görülür. Ancak bleomisine bağlı akciğer hasarı olan hastaların hemen hemen %20'si asemptomatiktir. Fizik muayene bulguları takipne, bibaziller raller ve hiperpigmente cilt lezyonlarıdır. PA akciğer grafisinde tipik olarak kostafrenik sinüsten orjin alan nodüler infiltrasyonlar ya da bazallerde daha yoğun olan retiküler görünüm tespit edilir. Radyolojik olarak yamalı alveolar infiltratlar, lobar konsolidasyon ve akciğer nodülleri daha az yaygın olarak görülür. SFT' de TLC, VC ve DLCO düşüklüğü görülür. Bleomisin kaynaklı

hipersensitivite pnömonitisi gelişen kişilerde benzer semptomlar seyrekdir. PA akciğer grafisinde fibrozisin eşlik ettiği buzlu cam görünümü olan kronik pnömonitis ile uyumlu olan hastalarda halsizlik ve ateş sık görülen semptomlardır. Fibrozis ve pnömoni arasındaki radyolojik ve patolojik farklılıklar her zaman belirgin değildir.

Bleomisin-kaynaklı pulmoner toksisitesi gelişimi için risk faktörleri şunları içerir (10).

1- Toplam doz: Toplam doz <300 U olduğunda insidansı %3 - %5 ancak toplam doz >500 U olduğunda insidansı >% 20 tanımlanmıştır, sadece 20 U aldıktan sonra da pulmoner toksisite oluşabilmektedir.

2-Oksijen: Bleomisine maruz kaldıktan yıllar sonra ortaya çıkabilen oksijen ile tanımlanmış bir sinerjik toksik etkileşim vardır. Bleomisin alan hastalar için, alınan oksijenin konsantrasyonu < % 25 olduğunda sinerjik etkileşim ortaya çıkmamaktadır.

3-Radyasyon: Radyasyon tedavisi, bleomisine maruz kaldıktan yıllar sonra da akciğer toksisite riskini artırır.

4-Yaş: 70 yaşından sonra akciğer toksisite riski artar.

5-Anormal renal fonksiyon: Böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalarda, bleomisin öncelikli olarak böbreklerden atıldığı için bleomisine bağlı akciğer toksisite gelişmesi kolaydır.

6-Diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanma: Bazı ilaçlar granülosit Koloni Stimulan Faktörü (G-CSF), Metotreksat, Vinkristin, Siklofosamid ve Doksorubisin de dahil olmak üzere Bleomisin ile İBAH riskini artırabilir (10).

Bleomisin'e bağlı İBAH gelişen hastalarda ilaç kesilir ve daha önce de belirtildiği gibi sınırlı seviyede eksojen oksijen tedavisi uygulanır. Mortalite oranı yaklaşık %1-2 olmasına rağmen akciğer hastalığı olanlarda mortalite oranı %10' dan %83'e kadar değişir (10). Kortikosteroidler (60-100 mgr/gün) genellikle önemli klinik toksisitesi olan hastalarda ve klinik yanıtı göre yavaş ve uzun süreli uygulanmalıdır. Tipik olarak klinik düzelme haftalar içinde olur ve tamamen iyileşme 2 yılı bulmaktadır.

2.7.5. Busulfan

Busulfan, kronik myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. İlk kemoterapötik uygulamada kronik pnömonitis/pulmoner fibrozise neden olur.

Genel olarak, alkilleyici ajanlar (Busulfan, Siklofosomid, Klorambusil ve Melfalan...vs), diğer sitotoksik ajanlardan daha az sıklıkta akciğer hasarına neden olur. Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda ek olarak radyasyon ya da bleomisin gibi diğer sitotoksik ajanlar tedaviye ilave edildiğinde sinerjistik etki ile akciğer hasarına neden olabilmektedir. Semptomatik busulfan-kaynaklı pulmoner fibrözis insidansı yaklaşık %4-5'tir (10). Ancak, histolojik belirgin fibrozis ve sitotoksik değişiklikler (hiperplastik ve displastik tip-2 hücreler) olanların çoğu asemptomatiktir ve bu hastaların % 46' sında oluşmuştur (50). Herhangi bir eşik dozu kanıtlanmamıştır.

Öksürük, nefes darlığı, ateş, halsizlik ve kilo kaybı genellikle tedavi başladıktan 3 yıl sonra sinsi bir başlangıç göstermektedir. SFT sonuçları restriktive patern, düşük DLCO ve hipoksi ile uyumludur. Akciğer grafisinde genellikle, bazalde daha sık görülen yaygın interstisyel ve alveoler infiltrasyonlar görülür. Zaman zaman plevral effüzyon, nodüler dansiteler ya da normal akciğer grafisi bulguları literatürde belirtilmiştir. Tedavisi ilacı kesmek ve steroid başlamak. Prognozu kötüdür, mortalite oranı %50 -%80 arasındadır (10). Busulfana maruz kalma sonrası alveolar proteinozis de rapor edilmiştir. Primer alveoler proteinozis aksine, İBAH'a bağlı gelişenlerde tedaviye yanıt alınmamaktadır.

2.7.6.Dasatinib

Dasatinib, İkinci nesil Bcr-Abl gibi tirozin kinaz inhibitörüdür. Bcr-Abl, kit, PDGFR ve yanı sıra SRC kinazlar da dahil olmak üzere diğer sinyal yollarının engelleyerek Ph + KML tedavisi için kullanılır.

Bcr-Abl TK inhibitörleri ve dasatinib pulmoner yan etkileri en yüksek kemoterapötik ilaçlardır. Plevra, pulmoner vasküler ve akciğer parankimi hastalıkları Dasatinib tedavisi sırasında ayrı ayrı veya aynı anda gelişebilir.

Plevral effüzyon daha sık imatinib ile daha çok da dasatinib ile tedavi edilen hastalarda görülür. İki taraflı veya tek taraflı olabilir. Klinik çalışmalarda dasatinib ile tedavi edilen hastaların %10 -%35 oranında plevral effüzyon ile seyrettiği, sıklıkla eksüdatif ve lenfosit baskın (51-55) sıvı özelliği saptanmıştır.

Dasatinib, Ph + KML olan 172 yaşlı hastada yapılan bir çalışmada, plevra sıvı %30 meydana gelmiş ve tedavi kesildikten sonra tekrarlama oranı %6 -15 imiş (53). Plevral effüzyon başlangıcı için ortalama süre 11 ay olduğu bildirilmektedir. Sadece eşlik eden

akciğer hastalığı varlığı ve başlangıç günlük dozunun yüksek olması (140 karşı 100 mg) önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Günde iki kez 100 mg dasatinib rejimi değiştirerek 70 mg antitümör etkinlik göstermeden verildiğinde plevral effüzyon riskini azalır (56). Dasatinibin ile ilgili plevral sıvıların optimal tedavi verildiğinde yan etkisi insidansı bilinmemektedir. Tedavide sistemik glukokortikoidler, diüretikler, torasentez ve dasatinibin kesilmesi (51,53,82,57), plöredex (57) önerilmektedir.

Olgu sunumlarında Ph + KML için dasatinib ile (58-62) tedavi edilen hastalarda geri dönüşümlü pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) görülmüştür. Fransız Farmakovijilans Ajans verileri (62) eksik olgu nedeniyle dasatinib ile tedavi edilen hastalar arasında PAH insidansı gerçek rakamın altında bulunduğu düşünülmektedir.

Hastalar, genellikle Dasatinib tedavisinden (58-62) 8-48 ay sonra efor dispnesi, yorgunluk, takipne ve periferik ödem semptomları ile başvurur. Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncı (PAB) 53-66 mmHg (58-60-62) arasında bulunmuştur. Birkaç hastada tam klinik ve hemodinamik iyileşme yaşanmış olsa da, takip edilen hastalarda tamamen iyileşme görülmemiştir (58-62). Dasatinib, PAH gelişen hastalarda başka bir ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörü olan nilotinib ile tedavi denendiğinde PAH gelişmediği görülmüştür (58,59,61,62). Nilotinibin (62) katkısının olup olmadığı bilinmemesine rağmen şiddetli PAH ilerleyici solunum yetmezliği geliştirdiği bildirilmektedir. Dasatinib sonrası diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisine bağlı PAH gelişimi rapor edilmemiştir.

Dasatinib alırken akciğer parankim değişiklikleri sık gelişmesine rağmen solunum semptomları hastalar arasında nadiren gelişmiştir (64,65). KML'si olan 40 hastaya (% 23) dasatinib (64) başladıktan sonra 29-500 gün arasında akciğerde bazı değişiklikler gelişmiştir. Üç olguda plevral effüzyon olmadan parankimal değişiklikler (buzlu cam veya alveoler opasiteler ve septal kalınlaşma) beş olguda plevral ve parankimal hastalık ve tek başına iki taraflı plevral effüzyon görülmüştür. BAL sıvısı analizinde lenfositöz veya nötrofilinin gösterilmiştir. Bronşiyal biyopsi sadece bir hastada yapılmış ve tanısal olmadığı gözlenmiştir.

Glukokortikoid tedavisi alırken dasatinib tedavisi sekiz hastaya uygulanmış. Dasatinib ile ilişkili akciğer anormallikleri yedi hastada tamamen kaybolmuş. Radyolojik parankimal değişikliği olan altı hastada dasatinib ya da glukokortikoid tedavisi

eklenmesi üç ay içinde tam iyileşme sağlamış ve birinde kalıcı septal kalınlaşma görülmüş ancak ölüm gözlenmemiştir.

2.7.7. Doksetaksel ve Paklitaksel

Taksanlar, (paklitaksel ve dosetaksel) anti-tümör aktivitesi geniş olan zıt-mikrotübülün ilaçlardır. Her iki ilaç da çeşitli mekanizmalar yoluyla akciğer hasarına neden olabilmektedir.

Mast hücre / bazofil ve sitokin aracılı iki mekanizma akut infüzyon reaksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Hem paklitaksel hem de dosetaksel sonrası görülür. En sık akciğer toksisitesi interstisyel pnömonidir. Tedavi sırasında ya da ilaç aldıktan günler haftalar içinde gelişebilir. Periferik ödem, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve plevral effüzyon ile sonuçlanan kapiller sızıntı sendromu bildirilmiştir.

İnfüzyon sırasında veya kısa bir süre sonra aşırı duyarlılık sonucu gelişen allerjik reaksiyonlar ve standart infüzyon reaksiyonları (sitokin aracılı) şeklinde yan etki görülebilir. Mekanizmaları farklı olsa da her iki reaksiyona bağlı benzer klinik belirti ve bulgular karşımıza çıkabilir. Bu reaksiyonların ayırımını yapabilmek tedavi sürecinde önemlidir. Ürtiker, anjiyoödem, hırıltılı solunum, stridor... gibi semptom ve bulguları olan hastalar anafilaksiye daha yatkındır ve ilacın tekrar verilmesi halinde anaflaksik reaksiyon riski artar. Paklitaksel ve dosetaksel ilişkili yan etki, %95 oranında infüzyonu takiben mast hücre ilişkili akut infüzyon şeklinde gelişir. İlaç infüzyonunun ilk 10-15 dakikası içinde, birinci ya da ikinci doz uygulaması sırasında meydana gelmektedir. Bu durumda nefes darlığı, ürtiker, sırt ağrısı, hipotansiyon (veya bazen hipertansiyon) ve eritematöz döküntüye bazen bronkospazm da eşlik edebilir. Bu reaksiyonların zamanlaması nedeniyle histamin ya da histamin benzeri bileşiklerin immunolojik aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Taksanların uygulama şeklinin allerjik reaksiyona katkısı belirsizdir.

Paklitaksel veya dosetaksel tedavisi alanlarda saatler sonra veya birkaç hafta içinde gelişen akut veya subakut interstisyel akciğer hastalığı rapor edilmiştir (66-71). Efor dispnesi, kuru öksürük, halsizlik ve subfebril ateş görülmektedir. Paklitaksel ile ilişkili yan etkiler akut diffüz interstisyel pnömoni, subakut yaygın interstisyel pnömoni, periferik eozinofili ve akut kardiyojenik olmayan pulmoner ödem (72) ve solunum yetmezliği şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Doksetaksel de benzer şekilde akut veya subakut yaygın

interstisyel pnömoni, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olmadan ödem ve plevral effüzyon ile seyredebilir.

Taksanların neden olduğu interstisyel pnömoninin bir immünolojik gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyon sonucu (71) geliştiği düşünülmektedir. Bir olgu sunumunda, hastaya bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmış ve BAL'da lenfosit hakimiyeti gösterilmiştir. Bu bulguya dayanarak, paklitakselin bu yan etkisinden (tip IV) gecikmiş hücre aracılı tip reaksiyonun sorumlu olduğu düşünülmüştür. İnterstisyel akciğer hastalığı nadiren kronik doz ile ortaya çıkar ve progresif pulmoner fibrozise (73) yol açmaktadır. Üç hafta paklitaksel veya dosetaksel alan hastaların yaklaşık %1 ile %4' ünde tedavi sırasında grade 3 veya daha yüksek şiddette pnömoni (73-74) geliştiği görülmüştür.

İleri meme kanseri olan kadınlarda yapılan bir faz III çalışmada 60 mg/ m² (2.2 karşı % 0,7)-100 mg/m² dosetaksel dozları (75) ile karşılaştırıldığında grade 3 veya 4 pulmoner toksisite insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Pulmoner toksisite oranları açısından büyüme faktörü ya da hematopoetik kök hücre desteği (76,77) gerektirmeyen <250 mg/m² doz aralığında geliştiği bildirilmiştir. Ancak, interstisyel pnömoni büyüme faktörü ya da hematopoetik kök hücre desteği (78,79) gerektiren yüksek paklitaksel dozlarında ise daha sık gelişmektedir. Haftada bir paklitaksel tedavisi uygulanan ileri evre meme kanseri olan kadınların semptomlarının haftalık olarak karşılaştırıldığı faz III çalışma yapılmış. Bu çalışmada tedavi sırasında 1. ve 3.hafta sonunda sırasıyla % 7 ve % 4 oranında grade 3 veya 4 nefes darlığı geliştiği saptanmıştır. Pnömoniye bağlı iki ölüm (80) tespit edilmiştir. Haftada bir dosetaksel uygulanan başka bir çalışmada da pnömoni sıklığı daha yüksek oranda bulunmuştur (74). Tedavi sonunda % 16 oranında interstisyel pnömoni gelişirken, %13 oranında grade 1 veya 2 ve % 5 oranında grade 3 veya 4 nefes darlığı geliştiği görülmüştür (% 6).

Önceden akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner toksisite insidansı daha yüksek oranda rapor edilmiştir. Önceden akciğer hastalığı olmayan KHDAK'li 392 olguda üç haftada bir 60 mg/m² Dosetaksel uygulaması sonucu İBAH insidansı % 4,6 oranında bulunmuştur. Ancak önceden akciğer hastalığı olan hastalarda bu oranın % 26' ye yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle önceden interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda taksan tedavisi, göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilmelidir.

Dosetaksel, diğer sitotoksik ajanlar (69,81,82-86) ile birlikte verildiği zaman pulmoner toksisite insidansı daha yüksek gibi görünmektedir. Özellikle, taksanların

gemsitabin ile kombinasyonu, tek başına taksan kullanımından (70,81-83,86) daha fazla pulmoner toksisite gelişmesine neden olmaktadır. Paklitaksel ve gemsitabin kombinasyonu ile tedavi edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli 12 hastada %33 oranında grade 2 ya da grade 3-4 pnömoni gelişmiştir (70). Tanı yüksek çözünürlüklü BT ile konulmuştur. Tüm hastalara bir hafta veya daha kısa süre uygulanan yüksek doz glukokortikoide cevap almıştır. Bu hasta grubuna hastalığın seyri sırasında göğüs radyoterapisi uygulanmamıştır.

Paklitaksel artı Gemsitabin kombinasyonu ile tedavi edilen 12 kişilik başka bir çalışmada % 10 oranında grade 3 pnömoni, Dosetaksel artı Gemsitabin uygulanan hastalarda ise % 11 oranında ileri düzeyde interstisyel akciğer hastalığı geliştiği gözlenmiştir (83,88). Akciğer kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların meme kanseri için tedavi edilenlere göre daha ağır pulmoner toksisite ve yüksek insidansa sahip olduğu görülmüştür (87) .

Taksanlar, genellikle radyoterapi (RT) ile birlikte kullanılır ve radyo-duyarlaştırıcı olarak kabul edilmektedir. Toraksa uygulanan RT, akciğer hasarı ile ilişkilidir. Ancak RT ile birlikte Paklitaksel ya da Dosetaksel tedavisi verilen hastalarda tek başına akciğer RT uygulananlara göre daha sık İBAH'a neden olduğu bilinmektedir (89,90).

Taksana bağlı pulmoner toksisitenin radyografik özellikleri özgün özellikleri yoktur. Akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü BT'de buzlu cam (91,92) olan veya olmayan, yamalı ya da yaygın ilerleyici retiküler dansite görülmektedir. Hipersensitivite veya organize pnömoni şeklinde pulmoner parankimal infiltrasyonlara (93) neden olabilmektedir. Bu infiltrasyonlar hava bronkogramları olmadan fokal opasiteler ya da yoğun nodüler konsolidasyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir.

Paklitaksel salınımlı intrakoronar stentlerin takıldıktan sonra ölümcül akut interstisyel pnömoni geliştiği tarif edilmiştir.

Tanı koymak için bronkoskopi yapılmalı ve BAL örneği alınmalıdır. BAL'ın temel amacı, enfeksiyon, alveolar hemoraji ya da kanser metastazı gibi diğer hastalıkları dışlamaktır. Taksana bağlı pnömoni olan hastalarda BAL 'da (72) lenfositöz görülür. Hastalık ilerleyici ve ciddi olduğunda tanı konulamıyorsa akciğer biyopsisi yapılmalıdır. İBAH tanısı koyabilmek için patolojinin nonspesifik interstisyel pnömoniyi (94) desteklemesi gerekmektedir.

Genel olarak, İBAH tedavisi destek ve taksanın tedaviden çıkarılmasıdır (95). Sistemik glukokortikoid kullanımının özellikle akut ya da subakut solunum yetmezliği

gelişen hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Bronkokonstriksiyon varsa tipik olarak bronkodilatörler tedaviye eklenmelidir (96). Ciddi pulmoner toksisite ya da istirahatatta nefes darlığı olan hastalarda % 90 ve üzerinde oksijen altında glukokortikoid uygulandığında tedaviden fayda görmektedir. Sistemik glukokortikoid tedavisi başlamadan önce uygun kültür ile enfeksiyöz nedenleri dışlamak gereklidir. Tanı yöntemleri ve kültürler yapılmalıdır. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde olası patojenlere yönelik ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Uygulanan kortikosteroid tedavi solunum yetmezliğine katkısı için verilmektedir.

Tedavide glukokortikoidlerin yeri yoktur ancak şiddetli solunum yetmezliğinde prednizon 40- 60 mg ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda akut veya subakut başlangıçlı pnömoni gelişme riski artmaktadır (67). Solunum yetmezliği gelişen İBAH'lı hastaların glukokortikoide yanıtı 1-2 ay içinde olmaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış taksan ile ilişkili İBAH tanısı olan hastalarda glukokortikoid tedavisine rağmen de ciddi solunum yetmezliği gelişebilmektedir.

Dosetaksele bağlı kapiller sızıntı sendromu, sıvı tutma ile ilişkilendirilmiştir. İlk belirti olan ödem, tedavi edilmediğinde plevral effüzyon ve akciğer ödemi takiben periferik ödem ve kilo artışına neden olabilmektedir. Dosetaksel alan tüm hastalarda sıvı tutulması insidansı ve şiddetini azaltmak için glukokortikoid ile premedikasyon önerilmektedir. Dosetaksel alırken periferik ödem gelişen hastalar için, sıvı tutulmasını sınırlamak için günlük diüretikler ile erken tedavi uygulanmaktadır.

2.7.8.Erlotinip

Erlotinibe bağlı akciğer toksisitesi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Ölümcul olabilen İAH, Erlotinib (97-100) alan hastaların yaklaşık % 0,8 oranında bildirilmiştir ancak gerçek insidansı bilinmemektedir. İleri evre KHDAK içinde erlotinib plasebo kontrollü randomize çalışmalarda, öksürük, nefes darlığı ve İAH oranları Erlotinib ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (99,101).

İBAH tanısı çeşitli nedenlerle gözden kaçabileceğinden önemli sorunlara yol açabilmektedir. Antineoplastik tedavi sırasında İBAH' a bağlı solunum semptomları gelişebilmektedir. Ancak bu semptomların ileri evre KHDAK bağlı olduğu düşünülerek gerçek tanının atlanabileceği düşünülmektedir. Doğru tanı için testler yapmak ve bronkoalveoler akciğer kanserini ayırt etmek gerekmektedir.

Sitotoksik kemoterapi ile erlotinibin eş zamanlı kullanımının olduğu olgularda İAH riskinin ne olduğu net olarak söylenemez (102-104). TRIBUTE çalışmasında nefes darlığı ve öksürük erlotinib ve plesebo gruplarında benzer bulunmuştur (104). TRIBUTE ve ADR gibi başka bir çalışmada, erlotinib alan hastalarda pnömoni ya da İAH'nın ilaç (105) ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada erlotinibe maruz kalan hastalarda yaygın alveol hasar olduğu gösterilmiştir (102,103).

Klinik öksürük, uzun ya da kısa bir süre içinde gelişen subfebril ateş ile ilişkili nefes darlığı, tipik olarak akut solunum yetmezliği şeklinde olabilir. Erlotinib ile tedavi edilen hastalarda İAH oluşumu için ortalama süre 47 gün olarak bulunmuştur. Literatürde erlotinibe bağlı İBAH, tedaviden en geç 9 ay sonra bildirilmiştir. Pulmoner fibrozisi tanısı alan hastalarda Erlotinip uygulaması sonucu İBAH'nın daha sık geliştiği bildirilmektedir (102).

Erlotinibe bağlı (103,105) İBAH gelişmiş hastalarda ölüm rapor edilmiştir. KHDAK için erlotinib monoterapi alan hastalarda tedavi sırasında akciğer toksisitesi gelişen dört hastadan birinin (106) öldüğü bildirilmiştir. Erlotinibin kesilmesiyle İBAH yan etkisi büyük ölçüde düzelmektedir. Bu grup hastalarda glukokortikoid verilmesi tedavide tartışmalıdır (102,103,105,107).

2.7.9.Gefitinib

Gefitinib ile ilgili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) genellikle nadir görülen yan etkidir. Görülme sıklığı coğrafik olarak değişir; Afrikalı Amerikalılar (108-114) ve alt Kafkas nüfus (% 0.2 -% 0,3) ile karşılaştırıldığında insidans hızları Asyada (%2- %6) daha yüksektir ve bunun nedeni bilinmemektedir (115) . Akciğer toksisitesi görülenlerde (108, 110) İBAH %31-%45 oranında ölümcüldür.

Gefitinib ilişkili İAH için risk faktörleri, KHDAK tedavisi alan bir grup ve Japon hastaların iç içe geçmiş vaka-kontrol çalışmasında ele alınmıştır (108). İleri yaş, kötü performans durumu, sigara içme, BT'de geniş infiltrasyon, eş zamanlı kalp hastalığı ve kronik İAH olan KHDAK olgularda Gefitinib uygulaması sonrasında İBAH riski artmaktadır. Fibrotik akciğer hastalığı ya da eş zamanlı göğüs ışınlama öyküsü ağırlaştırıcı faktörlerdir (108-110, 116-118). Sigara içen bireylerde Gefitinib ilişkili İAH prevalansı kadınlar için % 0,4, erkekler için % 6,6 oranındadır. Gefitinib ile tedavi edilen 50.000 KHDAK ' ı olan hasta ile yapılan bir çalışmada 408 kişide İBAH tespit edilmiştir (110).

En sık öksürük, düşük dereceli ateş ya da akut nefes darlığı semptomları görülmüştür. Belirtiler genellikle kısa bir süre içinde gelişen, ciddi ve hastanede yatış gerektiren solunum sıkıntısı şeklindedir. Belirtilerin başlangıcı için medyan süre Amerikalı hastalarda 42 gün, Japon hastalarda 24 ile 31 gün arasında değişmektedir. Olguların üçte birinde ölüm gerçekleşmektedir.

Gefitinib kaynaklı akciğer toksisitesi gelişen (111) 70 hastada yapılan bir çalışmada toraks BT’de dört baskın görünüm saptanmıştır:

- 1-Non-spesifik buzlu cam (n = 29, % 41,3),
- 2-Multifokal konsolidasyon alanlar (n = 7, % 10),
- 3-Septal kalınlaşma ile yamalı buzlu cam infiltrasyonlar (n = 3, % 4,2) ve
- 4-Geniş yer tutan-traksiyon bronşektazi ile buzlu cam infiltrasyonları / konsolidasyon (n = 20, % 28,5) (10)

Geri kalan 11 hastada özgün olmayan radyolojik bulgular saptanmış. Genel olarak, 70 hastanın 31’i (% 44) ölmüştür. Yaygın buzlu cam infiltrasyonlar ya da konsolidasyon varlığının diffüz akciğer hasarı olduğu düşünülen hastalarda % 75 oranında daha mortal seyrettiği tespit edilmiştir (111). Bu olgularda en sık histopatolojik görünüm; diffüz akciğer hasarı ve fibrozis olmadan interstisyel inflamasyon, organize pnömoni ve alveoler kanama olarak saptanmıştır (112,116,117) .

Tedavi ilacın hemen ve kalıcı olarak kesilmesi ve gereken destek tedavinin uygulanmasıdır. Bu hastalarda glukokortikoidlerin erken kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (119) Gefitinibe bağlı İBAH gelişen 70 olgulu bir çalışmada, 66 hastaya glukokortikoid uygulanmış, ek antibiyotik tedavisi almayan hastalarda ölüm insidansının artmadığı saptanmıştır.

2.7.10 Gempitabin

Gempitabin, pankreas ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi için kullanılan bir pirimidin analogudur. Gempitabin tedavisi sırasında %23 oranında nefes darlığı gelişir ancak sadece küçük bir kısmında radyolojik bulguların eşlik ettiği şiddetli nefes darlığı vardır.

Erken pulmoner toksisite (120) %13 oranında gelişir. Ciddi akciğer toksisitesinin %1-%2 arasında gelişebileceği gösterilmiştir (121-128). Gempitabin kaynaklı akciğer

toksitesisi (% 20) en yüksek oranda Bleomisin veya taksan (Paklitaksel, Dosetaksel) (129) ile kombine edilen tedavilerde gözlenmiştir. Gemsitabine bağlı interstisyel akciğer hastalığı riski pulmoner fibrozisi (166) önceden var olan hastalarda artmaktadır. Radyoterapi ile eşzamanlı kullanımı da sinerjik etki ile İBAH riski artmaktadır (130-133).

İnterstisyel pnömoni, diffüz akciğer hasarı, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ile kapiller kaçak sendromu, alveoler hemoraji, plevral effüzyon ve akut eozinofilik pnömoni (127,134) dahil gemsitabine bağlı gelişmektedir. Gemsitabin ile ilişkili akciğer hasarı, radyolojik opasiteler ile ilişkili nefes darlığı, ateş, öksürük şikayetleri ile karşımıza çıkmaktadır. İBAH' da semptomlar kemoterapi sonrası en sık 48 gün içinde meydana gelir. Tipik radyolojik bulgular buzlu cam, retiküler opasiteler ve kalınlaşmış septal çizgilerdir (127). Sentrilobüler nodüller de görülebilmektedir (127). Bronkokonstrüksiyon, mikrotromboz ve pulmoner venooklüzif hastalık (134,135) nadiren görülür.

Kemik iliği baskılanması sonucu fırsatçı bakteriyel ya da viral akciğer enfeksiyonları gemsitabin kaynaklı akciğer toksisite (136) ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken, gemsitabin ile en sık görülen yan etki olduğu göz önüne alınmalıdır.

Tedavi genellikle destekleyici ve ilacın kesilmesidir. Glukokortikoid tedavisi ile klinik ve radyografik değişiklikler hızla düzelmeye (122,123,125,126,135) başlar. Bununla birlikte, glukokortikoid tedavisi alan hastalarda ölümler bildirilmektedir. Gemsitabine bağlı akciğer toksisitesinden ölüm oranı %20 oranındadır (126). Gemsitabinin İBAH geliştikten sonra yeniden verilmesi kontrendikedir.

2.7.11. Metotreksat

MTX habis ve habis olmayan inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan bir folik asit antagonistidir. Malignensi tedavisinde kullanılan yüksek doz metotreksatın pulmoner toksisite insidansı yaklaşık %7 iken Romatoid Artrit gibi kronik inflamatuvar durumlarda kullanılan düşük doz tedavide akciğer yan etki insidansı %2 -%3 arasında değişmektedir. 40 mgr ile 6500 mgr doz aralığı gibi geniş bir aralıkta İBAH gerçekleşmesi nedeniyle Metotreksata bağlı pulmoner toksisite ile doz arasında net bir ilişki yoktur.

Klinik bulgular aşağıdaki gibidir:

1-Hipersensitivite pnömonisi, en yaygın form,

- 2-Kronik pnömonitis/fibrosis,
- 3-Kriptojenik organize pnömoni,
- 4- Akut göğüs ağrısı,
- 5-Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi,
- 6-Akut plörizi/plevral effüzyon,
- 7-Bronkospazm(22).

Metotreksata bağlı aşırı duyarlılık tipi reaksiyonları genellikle tedavi başladıktan 10 gün ile 4 ay içinde ortaya çıkar. İBAH, Metotreksat tedavisi sona erdikten sonra da 1 ay içinde oluşabilmektedir (137). Hastalar ateş, öksürük, nefes darlığı, artralji ve daha az sıklıkla deri döküntüsü (yaklaşık% 17) ile karşımıza gelir. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltratlar ile yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide buzlu cam görünümü olmaktadır. Diğer radyolojik anormallikler ise nodüler infiltratlar içeren, hiler/mediastinal adenopati ve plevral effüzyon şeklinde görülebilmektedir. Eozinofili yaklaşık %40 hastada görülür. Hipersensitivite reaksiyonuna özgü tipik olarak lenfosit hakimiyeti özellikle de T-supressör hücre artışı BAL'daki bulgudur (138).

Metotreksat bağlı pulmoner toksisite tanısı aşağıdaki üç ana kriter gerektirir:

- 1-Histolojik olarak hipersensitivite pnömonitisi tanısı almış,
- 2- Radyolojik olarak interstisyel ve/veya alveolar infiltratların kanıtlanması,
- 3-Kan ve balgam kültüründe mikrobiyolojik üreme olmamasıdır.

Hastalarda 5 minör kriterden 3' ü olmalıdır:

- 1-8 haftadan daha kısa süreli nefes darlığı olması,
- 2-Non-produktive öksürük,
- 3-Oda havasında oksijen saturasyonu <%90 olması,
- 4-DLCO<%70,
- 5-Lökosit<15 000 hücre/ml(139).

Metotreksata bağlı akciğer toksisite gelişminde rol oynayan risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

- 1- Tedavinin ilk 32 haftası içinde semptomların ortaya çıkması,
- 2-Çoklu ilaç rejimi(siklofosfomid ile sinerjik etki rapor edilmiş),
- 3-Diabetes mellitus,
- 4-50 yaş üstü,

5-Romatoid plevra-pulmoner hastalık,

6-Hipoalbuminemi.

Doz, frekans, sigara içme durumu, önceki akciğer hastalığı varlığı ve uygulama (örneğin; oral, intravenöz, intratekal and intramuskuler) yolunun metotreksata bağlı akciğer yan etki sıklığını etkilemez. Özellikle, uzun süreli düşük doz metotreksat alırken pulmoner toksisite gelişimi için risk altında olan romatoid artritli hastaların belirlenmesinde SFT sonuçları yararlı olmamaktadır. Diğer kemoterapötik ajanlara göre metotreksat, tipik olarak tedavi başladıktan sonra en erken 4 ay en uzun 3 yıl içinde kronik pnömonitis ya da fibrözis tanısı ile karşımıza çıkmaktadır. Tedavide ilaç kesilmeli ve kortikosterid başlanmalıdır. Kronik fibrozis, Metotreksat ile ilişkili hipersensitiviteli hastaların yaklaşık %7' sinde gelişmektedir. İBAH' da progresiv solunum yetmezliği gelişiminden ölüm %8 oranında olmaktadır.

2.7.12. Mitomisin

Mitomisin, meme, gastrointestinal, jinekolojik ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan alkilleyici sitotoksik bir antibiyotiktir. Pulmoner toksisite insidansı yaklaşık %5'tir (%3-%39 arasında değişmektedir). Mitomisin genellikle diğer maddelerle eş zamanlı olarak uygulanmaktadır. Aynı zamanda oksijen ve radyasyonla sinerjik bir etki göstermesi nedeniyle pulmoner yan etki oluşmasını kapsamlı değerlendirmek zordur. Radyolojik ve fizyolojik değişiklikler bleomisine bağlı interstisyel pnömonitis / fibroze benzer özelliktedir ve tedavinin üçüncü döngüsü sonrası en sık ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak bunu tespit etmek zordur ancak ispatlanmamasına rağmen DLCO'yu seri izleme önerilmektedir. Prednizon, hızla belirtileri ve interstisyel infiltrasyonu geriletir. Mitomisin, kalp dışı pulmoner ödem ve böbrek yetmezliği ile eş zamanlı mikroanjyopatik hemolitik anemiyi indükleyen bir reaksiyona neden olabilmektedir. Yaygın olmayan bu reaksiyonun mortalite oranı %90' dır. Bunun için dikkatli olmak gerekmektedir.

Vinka alkaloidleri ile mitomisinin birlikte verilmesi, akciğer grafisinde fokal ya da diffüz interstisyel pnömonitis oluştururken bronkospazm ve akut başlangıçlı hipoksiye neden olabilmektedir (140). Vinka alkaloidleri tek başına yan etkiye neden olmaz. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde kronik solunum semptomları gelişmektedir.

2.7.13. Oksaliplatin

Özellikle ilerlemiş kolorektal kanser tedavisinde lökoverin ile kombine olarak kullanılan bir ilaçtır. Nadiren pulmoner toksisite (50-54) ile ilişkili bulunmuştur. İnterstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, eozinofilik pnömoni ve diffüz akciğer hasarına neden olabilmektedir.

Ampirik glukokortikoid tedavisi (51, 52, 55) altında ölüm tariflenmesine rağmen destekleyici tedavi ve glukokortikoid tedavisi (50,53) ile tam yanıt alınmış olgular da vardır.

2.7.14. Retinoik Asit(ATRA)

All-trans-retinoik asit(ATRA) olgun nötrofiller içinde malign kök hücrelerin farklılaşmasını artırarak akut promiyelositik lösemi hastalarında klinik remisyon neden olan etkili bir biyolojik yanıt değiştiricidir. ARDS benzeri durum, ATRA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 25'inde gelişir ve retinoik asit sendromu olarak adlandırılmıştır. Prednizon tedavisi (75 mgr/gün) ATRA'nın insidansını yaklaşık %8 azaltmaktadır (141). Retinoik asit sendromu ani başlayan ateş, nefes darlığı, sıvı (Plevral ve Perikard), akciğer grafisinde görülen yaygın alveoler infiltrasyonlar ve hipoksemik solunum yetmezliği ile karakterizedir. Steroid tedavisinin etkinliği kabul edilmeden önce tanı alan hastaların yarısında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur ve % 33 oranında ölümcül seyretmiştir. Patogenezi kanıtlanmamıştır ama olgun lökositlerin hızlı artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Otopsi çalışmaları, ödem ve interstisyumda kanamanın yanı sıra lösemi hücreleri ile diffüz akciğer hasarını ortaya koymaktadır (141). ATRA ile indüklenen kapiller sızıntı sendromunda rol alan mekanizmalar hem inflamatuvar hücrelerden vazoaktif sitokinler, oksidanlar ve lipid mediyatörlerin salınması hem de akciğer mikrosirkülasyon yoluyla lökosit ve lökosit yapışma moleküllerinin geçişinin bozulması yoluyla gelişmektedir. Prednizolon alan kimi hastalarda ise retinoik asit sendromu gelişmiştir. Ve bu hastalarda deksametazon tedavisine cevap alınmıştır. Tedavi ARDS olan hastalara benzemekte olup büyük ölçüde destekleyicidir.

2.7.15. Siklofosfomid

Siklofosfomid, busulfandan daha az sıklıkla pulmoner toksisiteye neden olan bir alkilleyici ajandır. Lenfoma, akciğer kanseri, over kanseri gibi habis hastalıkların ve kollojen vasküler hastalıklar, İPF ve Wegener granülomatozis gibi selim hastalıkların tedavisinde kullanılır. Pulmoner yan etki insidansı %1' in altındadır. Siklofosfomid tek başına insanlarda pulmoner toksisiteye seyrek neden olmasına rağmen (142), hayvanlarda pulmoner toksisite sık olarak görülmüştür (143). Pulmoner toksisite patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Oksidan-aracılı mekanizmalar aracılığı ile iki aktif madde halinde karaciğer glutation depolarını azaltarak etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Bu iki aktif madde fosforamid mustard ve akroleindir.

Kronik pnömonitis ya da fibrozis yaygın klinik pulmoner toksisitesidir. Semptomlar tedavi başlangıcından net bir doz ilişkisi olmadan en kısa 2 hafta ile en uzun 13 yıl sonra gelişmektedir. Hastalar öksürük, nefes darlığı, ateş ve akciğer grafisinde bibaziller interstisyel infiltrasyon görünümü ile karşımıza çıkmaktadır. Sinerjistik etki, radyasyon tedavisi ya da diğer sitotoksik maddeler alan hastalarda tarif edilmiştir (144). Siklofosfomide bağlı akciğer fibrozisinde İPF'nin aksine, çomak parmak ve 'velcro'raller olmadan da bilateral pleural kalınlaşma mevcut olabilmektedir (142). Genellikle prognoz kötüdür, mortalite oranı yaklaşık %50' dir. Çoğu hastanın kortikosteroid tedavisinden fayda gördüğü tespit edilmiştir.

2.7.16. Trastuzumab

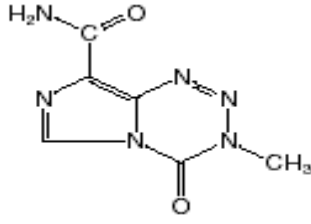
Trastuzumab, meme kanseri tedavisinde kullanılan hücre yüzeyinde HER2 protein olan spesifik bir epitopa bağlanan bir insan monoklonal antikordur. Kadınlarda %20-%40 oranında ilk tedavi sırasında pulmoner yan etkiler görülmektedir. Hasta nefes darlığı, ateş, titreme, bulantı, baş ağrısı ve karın ağrısı şikayeleri ile başvurur. Reaksiyonların en hafif olduğu hastaların sadece yaklaşık % 0,3 anafilaksi özelliği (bronkospazm, hipotansiyon, anjiyoödem) taşıyan ciddi infüzyon reaksiyonları görülebilmektedir.

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), subakut interstisyel pnömoni ve organize pnömoni trastuzumab (sıklığı % 1'den az) alan hastalarda ender olarak bildirilmiştir (52-56). Trastuzumab seyrek pulmoner toksisiteye neden olsa da hayatı tehdit edici yan etkilere neden olabilmektedir (54-56). Trastuzumabın kesilmesi tedavi sırasında

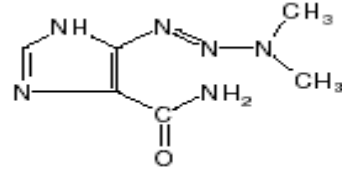
pnömoni veya ARDS gelişen hastalara önerilmektedir. Glukokortikoid ile tedavi sonrası iyileşme bildirilmiştir ancak trastuzumaba bağlı pulmoner toksisitede glukokortikoid tedavisinin rolü (52,53,55) tam olarak bilinmemektedir. Trastuzumab, önceden akciğer hastalığı olan ya da akciğere yaygın metastazı olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (56).

2.7.17. Temazolomid

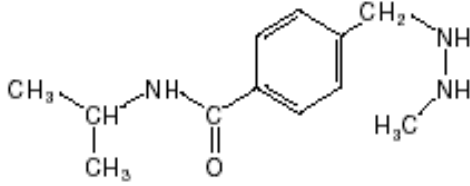
Bir ön-ilaç olan temazolomid ikinci jenerasyon tek-fonksiyonlu bir alkilleyici ajandır. İlk kez 1984'te Stevens ve arkadaşları tarafından, bir modifiye imidazotetrazinonlar serisi içinde sentezlenmiştir. Bu bileşik sınıfını tanımlayan özellik, yan yana bağlı üç nitrojen atomu içeren bir tetrazinon halka sistemiyle birleşen bir imidazol halkasıdır. Kimyasal olarak dakarbazin ile bağıntılıdır ve deney evresinde bir anti-kanser ilaç olan mitozolomidin 3-metil türevidir (149)



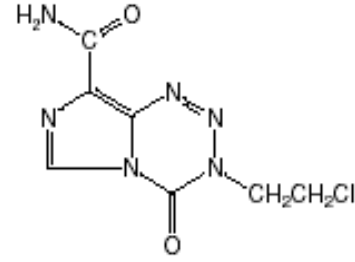
Temazolomid



Dakarbazin



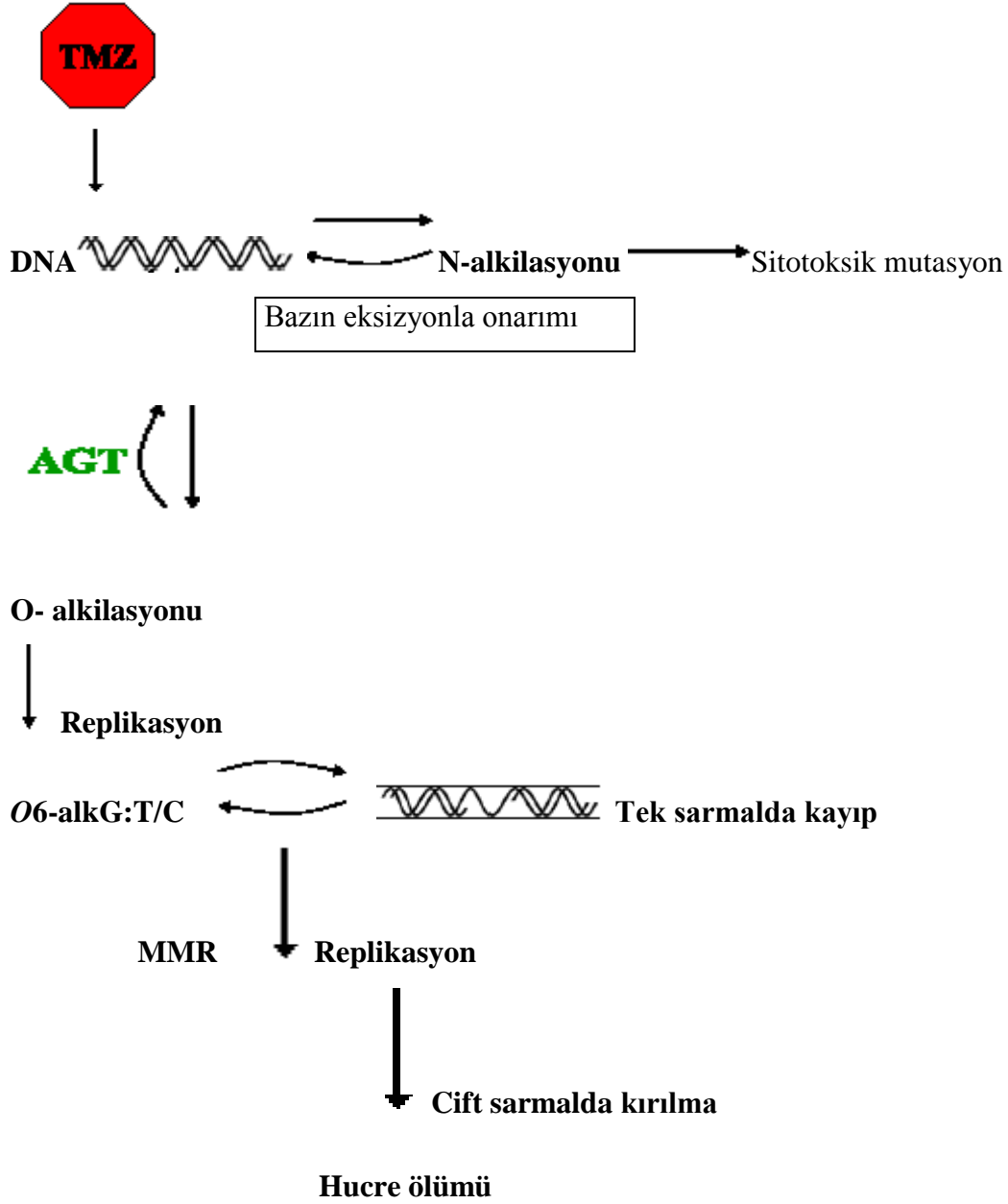
Prokarbazin



Mitozolomid

Şekil 2.2. Temazolomid ve diğer imidazotetrazinon moleküllerinin yapısı (149). Temazolomid'in kristal yapısının çözülmüş olması (150) DNA ile reaksiyonunun anlamlı bir yapı-işlev moleküler modelinin çıkarılmasına izin vermiştir (151).

Simülasyonun başlangıç noktası üç guanin kalıntısının yakınındaki B-DNA'nın büyük oyuğunda yer alan sağlam temazolomid molekülüdür. Üç guanin dizisi N7 metilasyonu için optimal sterik ve elektronik (bazik) mikroortam sağladığından, bu model temazolomid halkasının açılma (ve buna bağlı olarak sitotoksik aktivite) oranının DNA sekansına özgü olabileceğini öngörmektedir. Ancak, aynı araştırmacıların daha yeni bulguları, pH'nın, tetrazinon halkasındaki açılma oranını ve böylece temazolomid'in kimyasal açıdan aktif bir türe dönüşmesini belirleyen tek faktör olduğunu düşündürmektedir (152). Duyarlı DNA nükleotidlerinin yalnız metildiazonyum iyonu ile karşılaştığı ve temazolomidle zayıf kovalant olmayan etkileşimler meydana geldiği ileri sürülmektedir. Guaninler gerçekte, oluşturulan toplam DNA-ürününün yalnızca %5'ni oluşturmakla birlikte sitotoksite, sonuç olarak, genomik DNA'da O6 pozisyonunda bulunan guaninlerin metilasyonuna bağlıdır (153). Aralıksız enzimatik sikluslar sonunda yavru DNA ipliğinde kopmalara ve kalıcı kırılmalara yol açar. Hücre, bunun sonucunda, apoptoza uğramadan önce G2/M evre geçişinde durdurulur (154,155). Bu nedenle diğer alkilleyici ajanlar gibi temazolomid de, geniş bir hücre topluluğu aktif olarak bölünme durumundaysa, daha büyük bir anti-tümör etki gösterebilir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.3. Temazolomid'in etki mekanizması

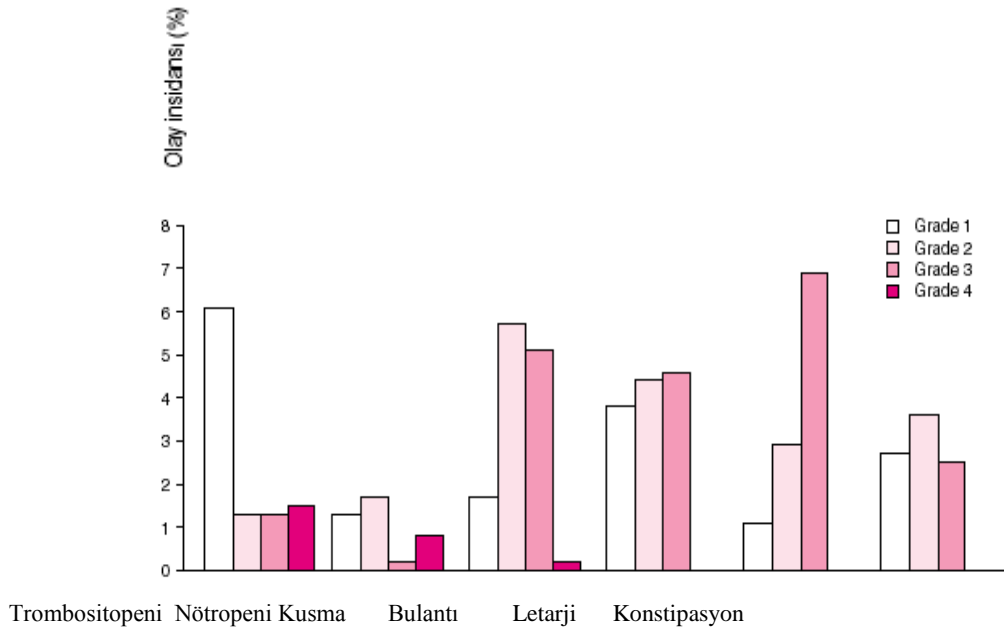
Gerek in vivo (156-158,159) gerekse in vitro klinik öncesi çalışmalarda, temazolomid'in çok çeşitli tümör tiplerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ilgi çeken bir yönü, malign glioma ya da malign melanoma hastalarındaki klinik etkinliği ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesini artırma yetisidir.

Temazolomid'in biyoyararlanımı % 100'e yakındır ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek, plazmada yaklaşık % 40 konsantrasyon düzeyine ulaştığında merkezi sinir sistemine geçer (160). Bu durum esas olarak ajanın asitler karşında stabil olması ve

lipofilik özelliğine bağlıdır (161). Eliminasyon esas olarak böbreklerde gerçekleşir. Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5-10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise 5- aminoimidazol-4- karboksamid veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılır.

Temazolomid ile ilgili klinik araştırmaların büyük çoğunluğu, malign glioma ve metastatik malign melanoma üzerine yoğunlaşmıştır. Temazolomid küçük ve karşılaştırmaz araştırmalarda, hormon refrakter prostat kanseri, pankreas kanseri, ilerlemiş nazofaringeal karsinoma ve beyin metastazı olan hastalarda kullanılmaktadır(162,163).

Çoğu klinik araştırmada, temazolomid toksisitesiyle ilişkili yan etkiler, WHO (164) ya da Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri'ne (OTK/CTC) (165) göre derecelendirilmiştir. Temazolomid tedavisi ile birlikte en sık görülen yan etkiler, sitotoksik etki mekanizmasından kaynaklanan bu ilaç sınıfına özgü yan etkilerdir. Şekil 2.3.'te, klinik çalışmalarda temazolomid grubundaki hastaların >% 2'inde bildirilen hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkilerin insidansı gösterilmiştir (166).



Şekil 2.4. Toplam 475 tedavi kürü uygulanan, yüksek dereceli gliomalı 101 hastanın tarafından bildirildiği şekliyle temazolomid'in tolerabilitesi. Hastalara her 4 haftada bir 5 gün süreyle 150 ile 200 mg/m²/gün oral temazolomid verilmiştir. En sık karşılaşılan Ortak Toksikite Kriterleri grade 1-4 arası yan etkiler gösteriliyor (166).

Hafif ile orta derecede kemik iliği baskılanması (nötropeni ve trombositopeni),temazolomid'in primer doz sınırlayıcı yan etkisidir (161). Ortak Toksikite Kriterleri grade 1 kemik iliği baskılanması tipik olarak ilk temazolomid dozundan sonraki 21. ile 28.günlerde görülür ve planlanan ilk uygulamada dozun azaltılmasıyla kontrol altına alınabilir (167). Trombositopeni, lökopeni, ve anemi, hastaların sırasıyla % 9, % 2, ve % 8'inde ortaya çıkmıştır. Nötropeni ve trombositopeni, sırasıyla % 7.4ve % 5.3 olarak bulunmuştur. Daha yüksek temazolomid dozu daha yüksek verilen alan yaşlı kadın hastalarda, myelosupresyon gelişme olasılığı daha fazla bulunmuştur. Daha önceden kemoterapi ya da radyoterapi uygulanan hastalar, temazolomide temasına bağlı yan etki insidansı ve şiddetinde bir artış olup olmadığı tartışma konusudur (168). Klinik çalışmalarda standart temazolomid dozlarıyla en sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler hafif ya da orta şiddette bulantı ve kusmadır; bunların ikisi de profilaktik ya da terapötik antiemetik tedaviyle hafifletilebilir. Bu semptomlar, 5 günlük programda yalnızca 1. gün ortaya çıkmaktadır (161).

Hematolojik olmayan yan etkilerin rekürren glioma ya da ilerlemiş metastatik malign melanoma hastalarında sıklık ve şiddet açısından benzer olduğu bulunmuştur (167). Temazolomid'in tolerabilitesi, prokarbazin ve dakarbazininkine benzer nitelikte bulunmuştur (168). Rekürren glioma ve malign melanoma hastalarında bulantı % 42, kusma %34, baş ağrısı %13, bitkinlik %20 ve konstipasyon %17 sıklıkta hematolojik olmayan yan etkiler (167) görülmektedir.

3. MATERİYEL VE METOD

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA12/162 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Çalışmamız solunumsal şikayet ile gelen hastaların taraması yapılarak gerçekleştirildi. Retrospektif olarak Başkent Üniversitesi 2008 ile 2013 yılları arasında Onkoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne öksürük, ateş, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran 1231 hasta tarandı. Altı yıl içerisinde İBAH tanısı alan 20 hasta tespit edildi. Bu verilere göre yıllık insidans hızı %0,27 idi.

Çalışmaya dışlama kriterleri:

- 1- Balgam, bronş lavajı ve BAL kültüründe üremesi olan,
- 2-Akciğer grafisi, laboratuvar ve fizik muayene bulguları enfeksiyöz pnömoni ile uyumlu olan hastalar,
- 3-Radyolojik ve klinik olarak akciğerde malignite bulguları olan,
- 4-Kollojen doku hastalığına ikincil akciğer tutulumu olan, mesleki akciğer hastalığı, kimyasal pnömonisi, eozinofilik akciğer hastalığı gibi alta yatan diğer akciğer patolojisi olan hastalar.

Hastaların demografik özellikleri, kullanılan kemoterapötik ajanın dozu, süresi, olguların primer tanıları, eşlik eden hastalıkları, solunum sistemi şikayetleri, muayene bulguları (arteriyel oksijen saturasyonu, arteriyel kan gazı bulguları), radyolojik bulguları, solunum testleri, varsa patoloji sonuçları ve gelişen akciğer sorunlarının zamanlaması, seyri, tedavisi ve sonuçları kaydedildi. Verilerimizin ışığında merkezimizde çeşitli nedenlere bağlı kemoterapi alan hastalardaki pulmoner toksisite oranlarını belirlemek, primer hastalığın seyri üzerine varsa etkilerini değerlendirmek, toksisite, tedavileri ve sonuçları hakkındaki verileri incelemeyi amaçladık.

3.1. Hasta Sayısı

Çalışmaya 17 yaş üstü, onkoloji polikliniğine solunumsal semptomlarla başvuran ve klinik ya da radyolojik olarak İBAH tanısı konulan 20 hasta alındı.

3.2. Laboratuvar Bulguları

20 hastanın venöz kan örnekleri Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Tam kan sayımı, venöz kan örnekleri aynı gün K₃EDTA ile antikoagüle edildikten sonra, Abbott Cell-Dyne® 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) hücre sayım cihazı kullanılarak yapıldı. Lökosit için referans aralığı 4,5-11 bin/ μ l, trombosit sayısı için ise 150-400 bin/ μ l, sedimentasyon 5-25 mm/saat, CRP 0-5 mg/L idi.

Sensormedics Vmax 221 spirometre cihaz ve/veya taşınabilir spirometre (Spirobank MIR, Italy) ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Olguların zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasında akım hızı (FEF 25-75), tepe akım hızı (PEF), diffüzyon kapasitesi (DLCO), FEV₁/FVC değerleri ölçülmüştür.

Hastalara tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi, toraks BT, yüksek rezolüsyonlu BT, transtorasik biyopsi yapılmıştır. Bronkoskopi işlemini takiben, sadece 3 hastada BAL sıvısı hücre sayısı hemositometrede sayılmış ve May Grünwald Giemsa (MGG) ile boyalı yayma preparatlarda en az 100 hücre sayılarak BAL hücre dağılımının sitolojik incelemesi yapılmıştır. MGG boyamada alveolar makrofaj oranı %84, lenfosit oranı %13, granülosit oranı %3, nötrofil oranı %0,5, eozinofil oranı %0,5, mast hücre oranı %0,5 ve plazma hücre oranı %0,5 normal değerlerdir. Tablo 3.1 de MGG boyamada normal hücre sayısı gösterilmektedir. Bu değerlerin üstü alveolit olarak değerlendirilmektedir. Lenfositik alveolit;

Hipersensitivite pnömonisi, Sarkoidoz, Berilyoz, Tüberküloz, PAP, İlaça bağlı DIAH, Lenfanjitis karsinomatoza, Kollojen vasküler hastalık, Crohn hastalığı ve AIDS hastalığında görülmektedir. Nötrofilik alveolit; IPF, ARDS, Kollojen vasküler hastalık, Wegener Granülomatozis, Asbestoz, Pnömokonyoz ve Bronkopulmoner infeksiyonlarda görülürken eozinofilik alveolit ise Eozinofilik pnömoni, Churg – Strauss Sendromu, ABPA, İlaça bağlı DIAH, Astımda görülür. MGG boyamasında hücre yoğunluğuna göre lenfositik alveolit, nötrofilik alveolit ve eozinofilik alveolit görülen durumlar tablo .3.2' de gösterilmektedir.

Tablo 3.1 de MGG boyamada normal hücre sayısı değerlerinin dağılımı

TOTAL HÜCRE SAYISI	13 X 10⁶
ALVEOLAR MAKROFAJ	% 84
LENFOSİT	% 13
GRANÜLOSİT	% 3
NÖTROPİL	% 0,5
EOZİNOFİL	% 0,5
MAST HÜCRESİ	% 0,5
PLAZMA HÜCRESİ	% 0,5

Tablo 3.2 de MGG boyamasındaki hücre yoğunluğuna göre değerlendirme

<u>LENFOSİTİK ALVEOLİT</u>	<u>NÖTROPİLİK ALVEOLİT</u>	<u>EOZİNOFİLİK ALVEOLİT</u>
Hipersensitivite pnömonisi	IPF, ARDS,	Eozinofilik pnömoni
Sarkoidoz, berilyoz	Kollajenvasküler hastalık	Churg– Strauss sendromu
Tüberküloz, PAP	Wegener granülomatozu	ABPA
İlaca bağlı DIAH	Asbestoz	İlaca bağlı DIAH
Lenfanjitis	Pnömokonyoz	Bronş astması
karsinomatoza	Bronkopulmoner	
Kollajen vasküler hastalık	enfeksiyonlar	
Crohn hastalığı		
AIDS		

İSTATİKSEL ANALİZ

Öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken Frekans (Yüzde %) olarak belirtilmiştir. Kategorik veriler değerlendirilirken Fisher's exact test ve Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. **Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterilmiştir.** Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

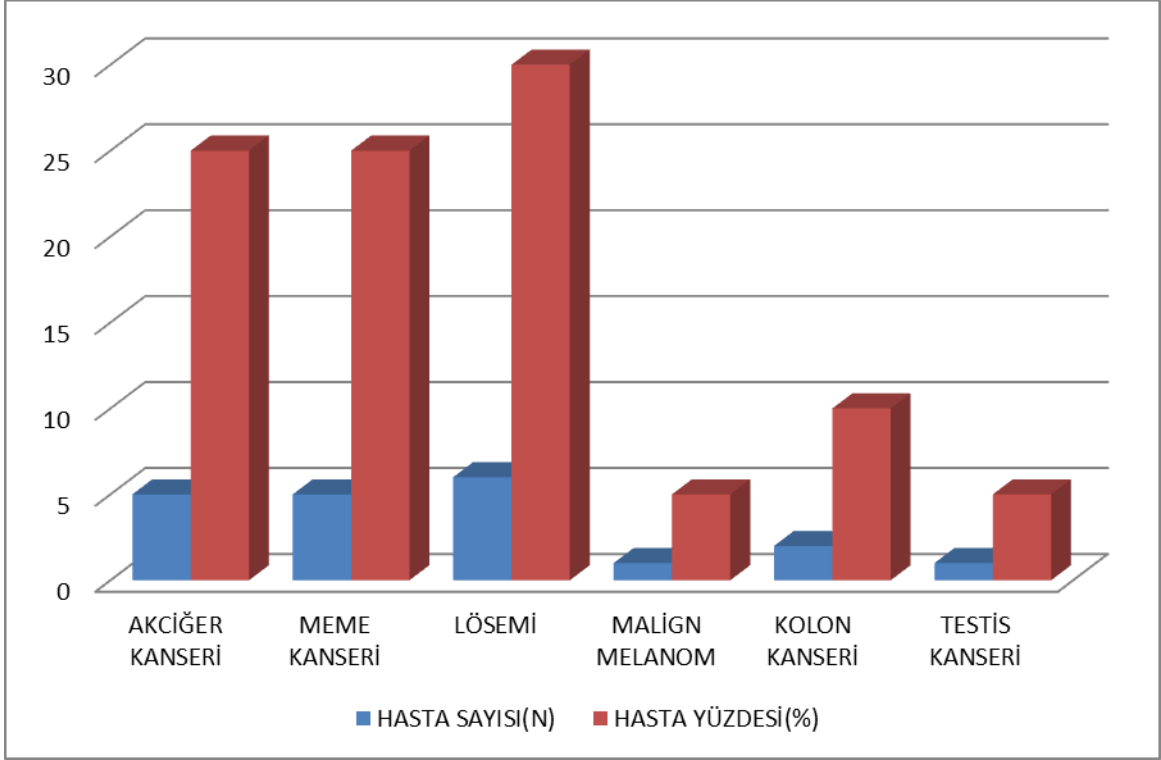
Çalışmaya retrospektif olarak onkoloji polikliniğine öksürük, ateş, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran 1231 hastadan İBAH tanısı alan 20 olgu dahil edildi. Bu olgularda kadın/erkek sayısı 11/9 idi. Hastaların %55'i erkek, %45'i kadın idi. Kadın-erkek dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Olguların yaşları 17 ile 80 arasında değişim göstermekteydi. Hastaların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı tablo 4.1'de izlenmektedir.

Tablo 4.1. Olguların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı

		Sayı	Yüzde (%)	Yaş(yıl)	Sigara(paket-yıl)
Değişken	Erkek	11	55,0	60	12,1
	Kadın	9	45,0	58	5,5
	Total	20	100,0	59	9,2

Hastalarımızın bayan yaş ortalaması 58, erkeklerin yaş ortalaması 60 idi. Bayan hastalarımız 31 ile 75 yaş arasında, erkek hastalarımız ise 17 ile 80 yaş arasında idi. Olgularımızın toplamda yaş ortalaması 59 idi. Erkek hastalarımızda maksimum 40 paket-yıl, bayan hastalarımızda ise maksimum 25 paket-yıl sigara içme öyküsü vardı. Toplam hastada ise ortalama sigara içme 9,2 paket-yıl idi.

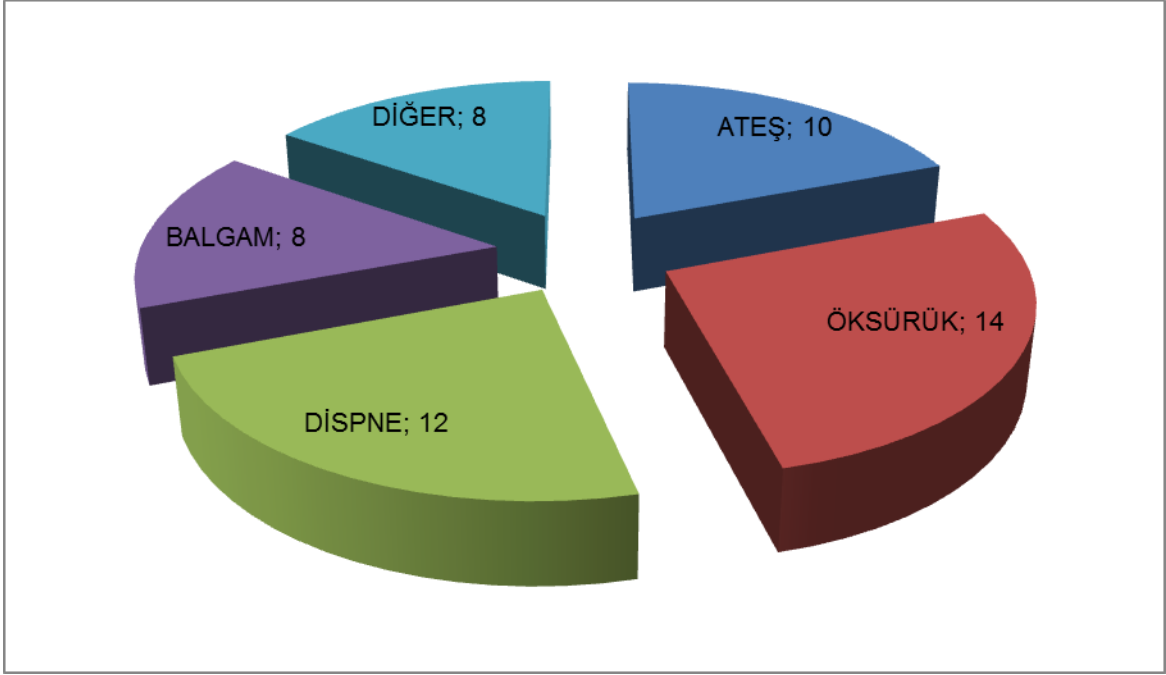
Olgularımızın 5'i akciğer kanseri, 15'i diğer kanser hastaları idi. Hastalarımızın %25'inde akciğer kanserine, %75'inde diğer kanser tiplerine yönelik kemoterapi tedavisi verildi. Diğer kanserler içerisinde 5 (%25) hastada meme kanseri, 6 (%30) hastada lösemi, 1 (%5) hastada malign melanom, 2 (%10) hastada kolon kanseri, 1(%5) hastada testis tümörü mevcut idi. Hastalarımızın kanser tipi dağılımı şekil 4.1'de verilmektedir.



Şekil 4.1. İBAH Saptanan Hastalarımızın Kanser Tipi Dağılımı (N,%)

Olgularımız 10'unda ateş, 14'ünde öksürük, 12'sinde dispne, 8'inde balgam ve 8'inde diğer solunumsal şikayetler ile onkoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastalarımızın %50'si ateş, %70'inde öksürük, %60'ında dispne, %40'ında balgam ve %40'ında diğer semptomlar mevcut idi. Solunumsal şikayetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Hastaların semptomlarının dağılımı şekil 4.2'te izlenmektedir.

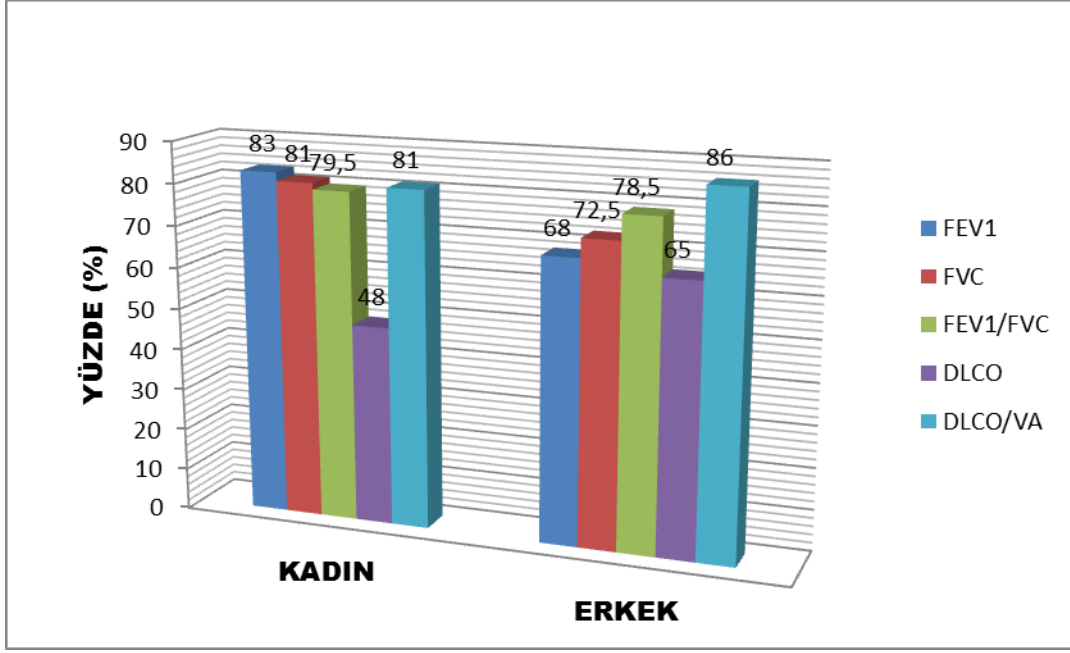
Ateşi olmayan 3 hastada plevral effüzyon, 5 hastada retiküler görünüm, 2 hastada konsolidasyon mevcut idi. Ateşi olan 2 hastada plevral effüzyon, 5 hastada retiküler görünüm, 3 hastada konsolidasyon mevcut idi. Ateş semptomu ile PA akciğer grafisi karşılaştırıldığında aralarında ilişki bulunmadı.



Şekil 4.2'te . İBAH Saptanan Hastalarımızın Semptomların Dağılımı (N)

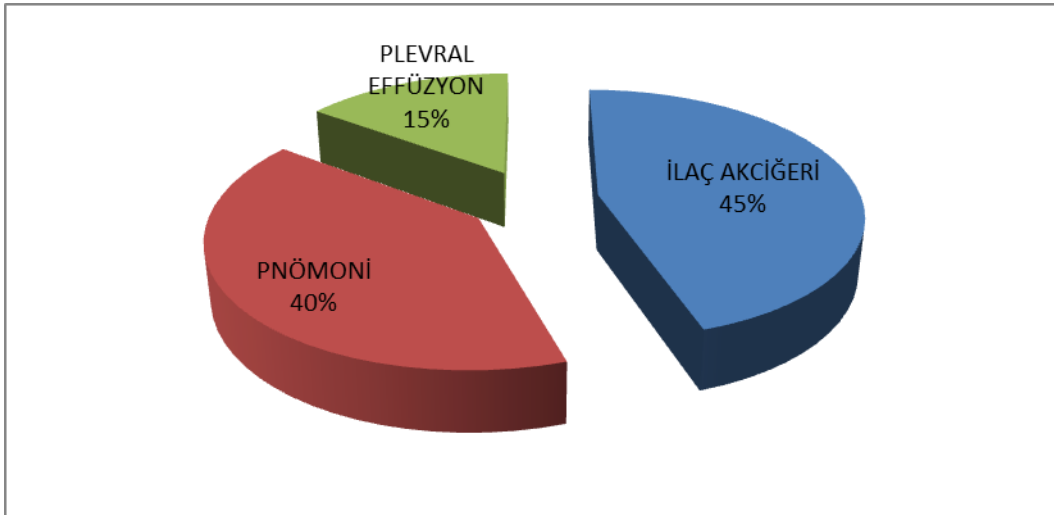
Bayan hastalarımızda en yüksek arteriyel oksijen saturasyon %98 iken en düşük değer ise %82 idi. Erkek hastalarımızda ise en yüksek arteriyel oksijen saturasyon %97, en düşük saturasyon değeri %75 idi. Olgularımızın ortalama saturasyon değeri %89 idi. Olgularımızın ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 59 mmHg idi. Bayan hastalarımızda en yüksek PaO₂ 77 mmHg, en düşük PaO₂ ise 45 idi. Erkek hastalarda ise en yüksek PaO₂ 80 mmHg, en düşük PaO₂ 42 mmHg idi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Hastalarımıza yapılan solunum fonksiyon testi (SFT) incelendiğinde erkek hastalarımızda ortalama FEV₁ yüzdesi %68, FVC yüzdesi %72,5, FEV₁/FVC oranı %78,5, DLCO %65, DLCO/VA %86 idi. Kadın hastalarımızda ortalama FEV₁ yüzdesi %83, FVC yüzdesi %81, FEV₁/FVC oranı % 79,5, DLCO %48, DLCO/VA % 81 idi. Tüm hastalarımızda ortalama FEV₁ yüzdesi %69, FVC yüzdesi %73, FEV₁/FVC oranı % 79, DLCO %63, DLCO/VA %86 idi. Bu veriler arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Şekil 4.3'te KT alan hastalarımızda cinsiyete göre solunum fonksiyon testi ve pletismografi sonuçları izlenmektedir.



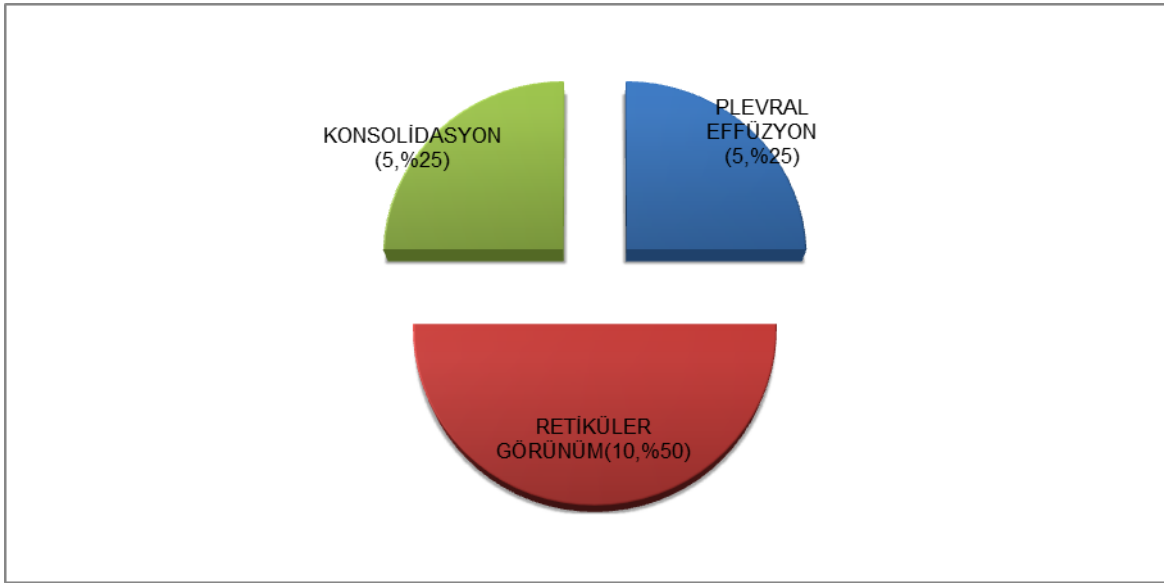
Şekil 4.3. İBAH Saptanan Hastalarımızın Cinsiyete Göre SFT ve Pletismografi Sonuçları

Değerlendirmeye alınan bu 20 hastanın başvuru ön tanıları incelendiğinde; 9’unda ilaç akciğeri, 8’inde pnömoni, 3’ünde plevral effüzyon düşünüldüğü gözlemlendi. Hastalarımızın %45’inde İBAH, %40’ında pnömoni, %15’inde plevral effüzyon ön tanısı ile tedavi edilmiştir. Hastalarımızın ön tanı dağılımı şekil 4.4’te gösterilmektedir.



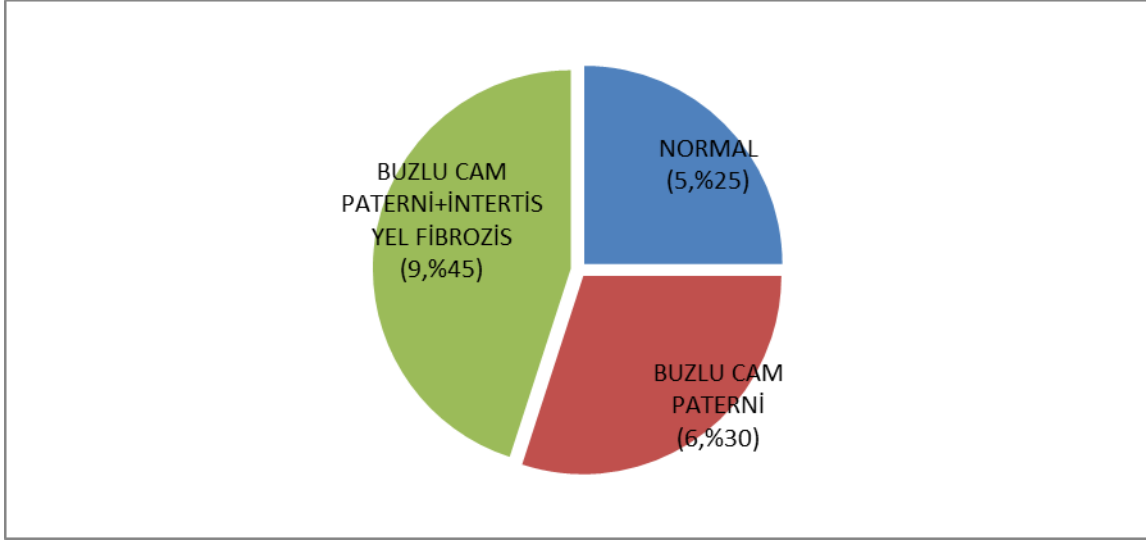
Şekil 4.4. İBAH Saptanan Hastalarımızın ÖnTanı Dağılım Grafiği (%)

PA akciğer grafisinde hastalarımızın 5'inde plevral effüzyon, 10'unda retiküler görünüm ve 5'inde konsolidasyon saptandı. Olgularımızın %25'i plevral effüzyon, %50'si retiküler patern, %25'i konsolidasyon ile uyumlu idi. Sayısal olarak retiküler görünüm daha fazla görülmekteyken, PA akciğer grafisindeki tüm görünüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Şekil 4.5'te İBAH saptanan hastaların PA akciğer grafisindeki görünüm dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 4.5. İBAH Saptanan Hastalarımızın PA Akciğer Grafisindeki Görünümün Dağılımı (N,%)

Olgularımıza YRBT çekildi. Hastalarımızın 6 hastada (%25) buzlu cam, 9 hastada (%45) buzlu cam+ intertisyel patern+ fibrozis birlikteyken, 5 hastada ise YRBT'de (%30) patoloji saptanmadı. Bu görünümün dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Şekil 4.6 İBAH saptanan hastalarımızın YRBT görünüm dağılımı izlenmektedir.



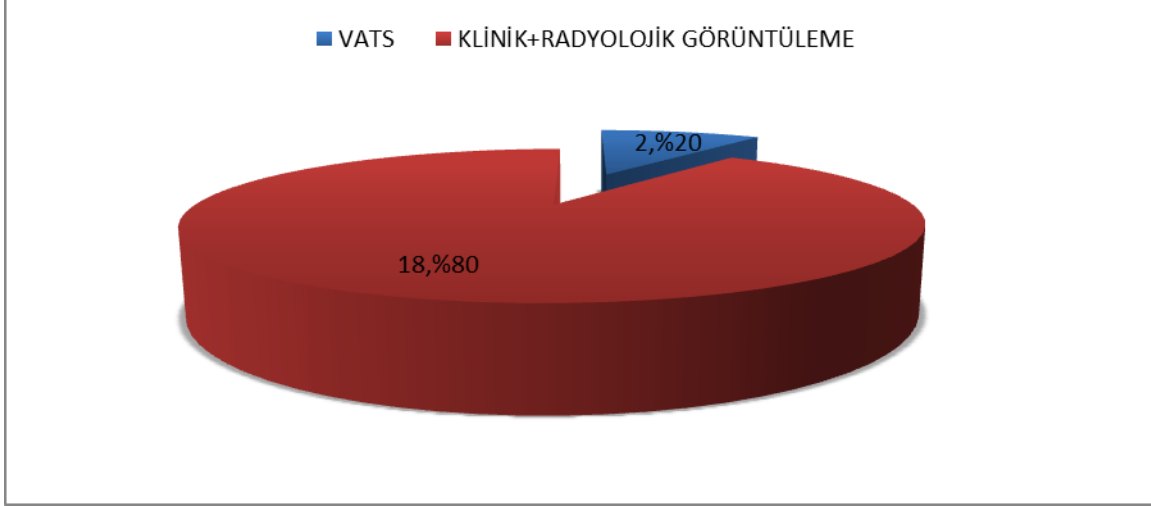
Şekil 4.6. İBAH Saptanan Hastalarımızın YRBT Bulgularının Dağılımı (N,%)

Yirmi hastamıza fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Olgularımızın 13'ünün sonucu İBAH(%65) ile uyumlu iken 7'sinde(%35) İBAH ile uyumlu değildi. İBAH ile uyum gösteren 7 olgudan 2 hastada (%10) lenfositik alveolit, 1 hastada (%5) eozinofilik alveolit, 9 hastada (%45) sitolojisinde fibrozis ve 1 hastada (%5) atelektazi tespit edildi. Bu uyum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fiberoptik bronkoskopinin İBAH ile uyum oranı dağılımı tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. İBAH Saptanan Hastalarımızın Fiberoptik bronkoskopinin İBAH ile uyum oranı dağılımı (N,%)

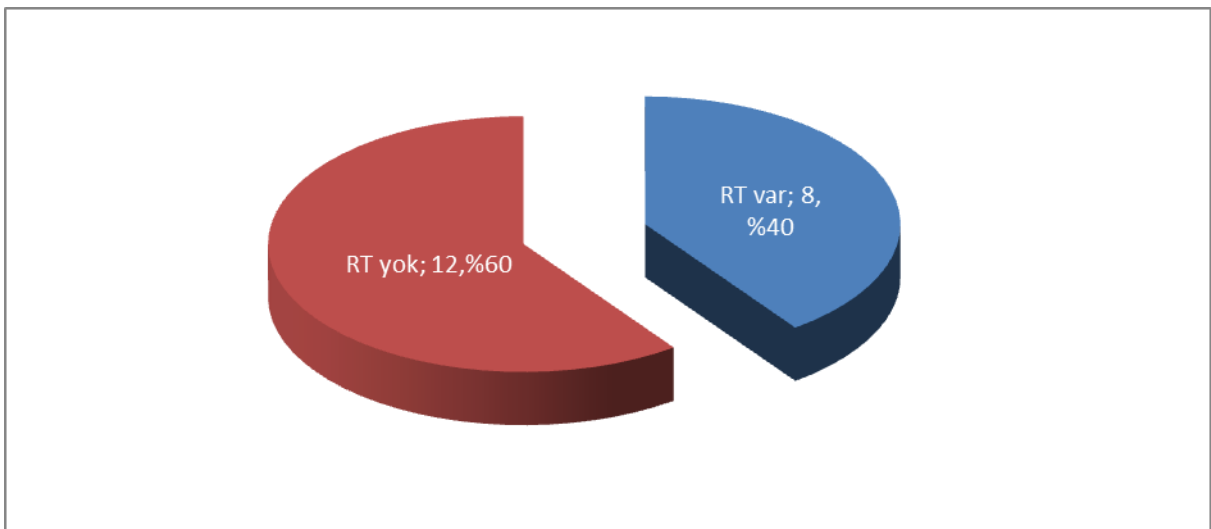
BRONKOSKOPI	KİŞİ SAYISI (N)	YÜZDE ORANI (%)
YOK	13	65
VAR	7	35
-MGG BOYAMADA	2	10
LENFOSİTİK ALVEOLİT	1	5
EOZİNOFİLİK ALVEOLİT	9	45
-BİYOPSİDE FİBROZİS	1	5
-ATELEKTAZİ		

Hastalarımızın 2'sine VATS ile İBAH tanısı konulurken, 18'ine klinik ve radyoloji ile tanı konulmuştur. Olgularımızın %90'ı klinik ve radyoloji ile %10'u VATS ile tanı aldı.



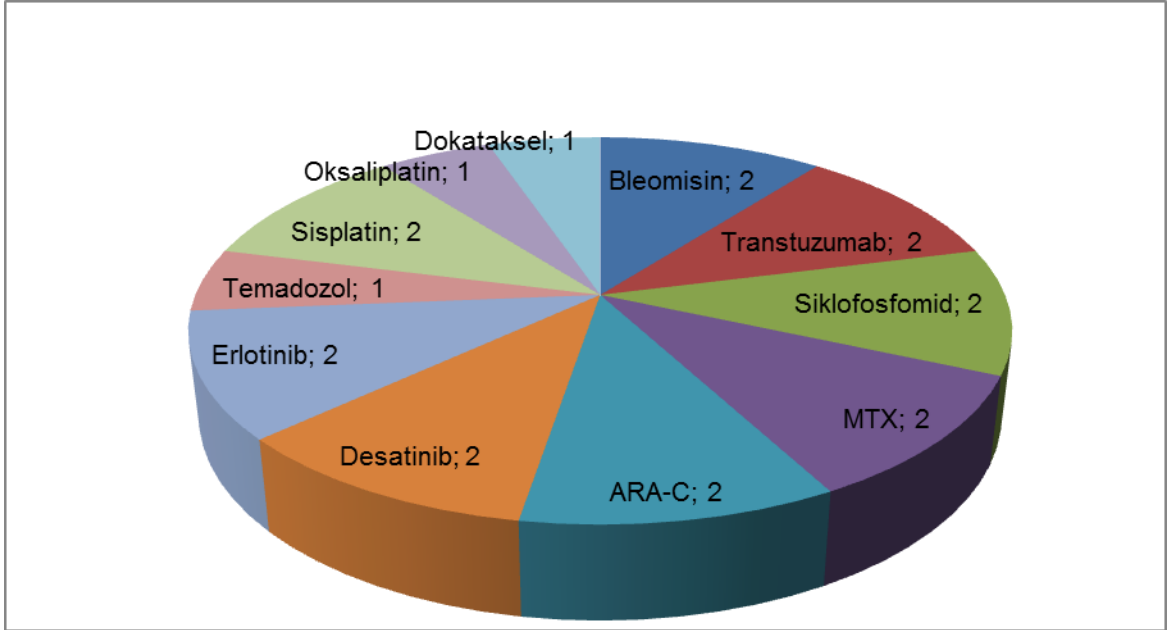
Şekil 4.7.İBAH Saptanan Hastalarımızın Tanı Yöntemi Dağılım (N,%)

Hastalarımızın %40'ı kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi almaktaydı. On iki olguya radyoterapi verilmedi. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). KT alan İBAH olgularında RT'nin katkısı incelendiğinde istatiksel olarak ışın tedavisi verilmeyen hastalara göre anlamlı fark gözlenmedi. KT alan hastalarda eşlik eden RT dağılımı şekil 4.8'de gösterilmektedir.



Şekil 4.8. KT alan hastalarda eşlik eden RT dağılımı (N,%)

Çalışmamızda Bleomisin (2 hasta), Siklofosfomid (2 hasta), MTX (2 hasta), ARA-C (2 hasta), Desatinip (2 hasta), Erlotinip (2 hasta), Temadozol (1 hasta), Sisplatin (2 hasta), Transtuzumab (2 hasta), Oksaliplatin (1 hasta) ve Dokataksel (1 hasta) gibi en çok pulmoner toksisite yapan kemoterapötik ajanlara bağlı İBAH tanısı koyduk. Şekil 4.9'da İBAH tanısına neden olan kemoterapötik ilaçların dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 4.9. İBAH Tanısına Neden Olan KT İlaçların Olgulara Dağılımı (N)

İBAH düşünülen hastalarda iki tip tedavi uygulandı. 1.ilacı kesmek, 2.steroid uygulamak idi. Hastalarımızın sadece birinde ilaç kesilmesinden fayda görüldü. Diğer 19 hasta ise steroid tedavisinden yarar gördü. Olgularımızın %95'ine steroid verildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi. Tablo 4.3. Tedaviden yarar gören hastaların dağılımı izlenmektedir.

Tablo 4.3. İBAH Saptanan Hastalarımızın Tedaviden yarar gören hastaların dağılımı(N,%)

TEDAVİ	KİŞİ SAYISI (N,%)
İLAÇ KESME	1/5
STEROİD TEDAVİSİ	19/95
TOPLAM	20/100

5. TARTIŞMA

Kemoterapötik ajanların neden olduğu ilaç reaksiyonları iyatrojenik hasarın yaygın bir formudur ve sıklıkla hedef akciğerlerdir (169). Bazı kemoterapötik ajanlara bağlı potansiyel olarak gelişebilecek ters ilaç reaksiyonları kümülatif dozu aşmamak koşuluyla bir çoğu idiyosenkratik olarak gelişebilmektedir. Kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen tüm hastaların %10-20'sinde farklı formlarda akciğer toksisitesi geliştiği bilinmektedir (170,171). Bu yüksek prevalansın sebebi venöz dolaşımdaki kemoterapötik ajanların akciğerden geçerken oluşturduğu toksisite ile açıklanmaktadır (170).

Kemoterapötik ajanların tetiklediği akciğer hasarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir (172). Bu mekanizmalar:

Bu etkilerin birincisi ilacın direk sitotoksitesine bağlıdır. Diğer ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalar ise; pnömosit ya da alveolar kapiller endotelyuma direk toksik hasar sonrasında inflamatuvar hücrelerin toplanması ve sonrasında bölgeye lokal ve sistemik sitokin salınımı sonucunda gelişen endotelial disfonksiyon, kapiller kaçak sendromu, kardiyojenik olmayan pulmoner ödemdir (171). Bir diğer mekanizma ise lenfosit ve alveolar makrofajların aktivasyonu sonrasında hücre aracılı akciğer hasarı ve serbest oksijen radikalleri sonrası oksidatif hasar (bleomisin gibi) oluşumudur. Dördüncü mekanizma ise Epidermal Growth Faktör Reseptörlerini (EGFR) hedef alan kemoterapötik ajanların tip 2 pnömositler yüzeyinde alveolar hücre duvar tamirinden sorumlu olan EGFR'yi bloke etmesi sonucunda gelişir (171).

Kemoterapötik ajanların sebep olduğu akciğer hastalığının klinik prezentasyonu değişkendir (171). Bu klinik prezentasyonları kesin tanımlamak amacıyla sıklıkla farklı klinik kriter ve terminolojiler kullanılmaktadır. Literatürde akciğer toksisitesi tanısı klinik ve radyolojik kriterlere (örneğin; akut akciğer hasarı, pnömonitis, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, akut solunum yetmezliği sendromu) ya da patolojik bulgulara (diffüz alveolar hasar, organize pnömoni, nötrofilik alveolit) dayandırılmaktadır. Genel olarak kemoterapötik ajanların neden olduğu akciğer hasarının tedavisi, kanıta dayalı olmamakla birlikte daha çok empiriktir. Tedavinin temeli ilacın kesilmesi, glukokortikoid tedavisi ve semptomatik destektir (173).

Kemoterapötik ajanlar solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde tedavide sık kullanılmaktadır. Günümüzde inflamatuvar hastalıklarda da immüsupresif özellikleri dolayısıyla kullanımı giderek artmıştır (174). Kemoterapötik ajanların tetiklediği İBAH

tanısında, bu ajanlar ile uygulanan provakasyon testleri yardımcı olabilmektedir. Ancak test sırasında akciğerde toksik reaksiyonlar süratle ve ölümcül seyredebilmektedir (174). Bu yaşamsal yan etki nedeniyle provakasyon testi İBAH'dan şüphelenen hastalarda rutin uygulamada tanısal amaçlı kullanımından kaçınılmaktadır. Biz de bu nedenle kemoterapötik ajanlara bağlı akciğer toksitesi düşündüğümüz hastalarımızda oral provakasyon yapmaktan kaçındık. Sonuç olarak İBAH tanısını koyarken öncelikli kriterler hastanın kliniği ve radyolojik özellikleri olmalı, oral provakasyon testi tehlikeli sonuçlar doğurabileceği için zorunlu olmadıkça provakasyon testi yapılmamalıdır.

İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanmış olan busulfana bağlı olarak gelişen akciğer toksitesi sonrası, kemoterapötik ajanların tetiklediği akciğer reaksiyonları tanımlanmıştır (174). Son 15 yılda akciğer toksitesi yüksek olan kemoterapötik ajanların tedavi rejimlerinde kullanılmasına bağlı İBAH bildirimleri artmıştır (173). En sık Bleomisin, MTX ve Siklofosfomid'in akciğerde ilaç toksisitesine neden olduğu bilinmektedir (173). Biz bu çalışmada %25 oranında bleomisin (2 hasta), MTX (1 hasta) ve siklofosfamid'e (1 hasta) bağlı akciğer toksitesi tespit ettik. Geri kalan %75 olgumuzda ise diğer kemoterapötik ajanlar sorumluydu.

Çeşitli kemoterapötik ajanlar farklı düzeyde akciğer toksisitesine neden olurlar. Bunlar arasında *antibiyotikler* (bleomisin, mitomisin-C), *alkilleyici ajanlar* (busulfan, siklofosfomid...), *anti-metabolitler* (metotreksat, ARAC), *nitrosaminler* (BCNU, Klor-etilsikloheksilnitrosüre...), *podofilotoksinler* (etoposid, paklitaksel...), *immünmodülatörler* (interlökin-2, interferonlar...) sayılabilir (174). Çalışma grubumuzda literatür ile uyumlu olarak bleomisin (2 hasta), siklofosfomid (2 hasta), MTX (2 hasta), ARA-C (2 hasta), desatinip (2 hasta), erlotinip (2 hasta), temadozol (1 hasta), sisplatin (2 hasta), transtuzumab (2 hasta), oksaliplatin (1 hasta) ve dokataksel (1 hasta) gibi ajanlarla farklı düzeylerde pulmoner toksisite yapan İBAH gelişimini gözlemledik.

Kemoterapötik ilaç kullanan hastaların ilaca ve altta yatan hastalığa bağlı olarak bağışıklıkları baskılanmıştır. Bu nedenle akciğer ile ilgili semptomu ve bulguları olan hastalarda öncelikle mikroorganizmalara bağlı enfeksiyöz etkenler ekarte edilmelidir. Hastalarımızın tümünde balgam ve BAL da kültür, sitoloji ve atipik etkenlere yönelik olarak da soğuk aglütinin, idrarda legionella antijeni, kan ve BAL da sitomegalovirüs (CMV) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), galaktomannan yanında BAL ve balgamda aside rezistan boyama (ARB), tüberküloz (TBC) kültürü ve mantar kültürü de çalışılmıştır.

Ayrıca üç hastamızda BAL da MGG boyaması yapılmıştır. Olgularımızın yapılan kültürlerinde üreme saptanmamıştır. MGG yapılan üç olgunun ikisinde lenfosit hücre sayısı %90, birinde eozinofil hücre sayısı %5 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler iki olguda lenfositik alveolit, bir olguda eozinofilik alveolit ile uyumlu idi. Bu bulgular enfeksiyöz ajanları dışlamasına rağmen İBAH için özgün olmayıp ön tanıyı destekleyici nitelikteydi.

Özellikle immünesupresif ajan verilen hastalarda, klinisyenlerin pek çok kemoterapötik ilacın akciğer toksisitesine neden olabileceğinin farkında olması gerekmektedir. Kemoterapötik ajan alan hastaların %10-20'sinde akciğer toksisitesi gelişmektedir (174). Biz de kliniğimizde kemoterapi alan solunumsal şikayetleri olan 1231 hastanın 20'sine İBAH tanısı koyduk. Altı yıllık olgularımızda yıllık insidans oranımız %0,27 idi. Buradan hareketle klinisyenlerin bu ajanlara bağlı artmış akciğer hasarı riski konusunda, farkında olması ve klinik şüphelerini yüksek düzeyde korumaları gerekliliğini ortaya koymaktayız (174).

Birçok kemoterapötik ilacın akciğere olan etkilerinin klinik prezentasyonu benzer olmasına rağmen bazılarının başlangıcı sinsi iken, bazılarının ani başlangıçlıdır. Hastalarımızda genel olarak ilk ilaç alımını takiben haftalar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilen dispne, non-produktif öksürük ve sıklıkla ateş gelişir (174). Ateş kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen en yaygın semptomdur. Bağışıklığı baskılanmış olan bu olgularda öncelikle enfeksiyonu düşündürür. İlaça bağlı gelişen ateşte genellikle titreme ateşe eşlik etmez. Çalışmamızda olgularımızın %50'sinde ateş yüksekliği saptadık. Ateş ve solunumsal semptomları olan olgularda İBAH tanısı koyabilmek için akciğer enfeksiyonu ekarte edilmelidir. Olgu sayımız sınırlı olsa da hastalarımızın yarısında ateşsiz gelişen İBAH varlığı nedeniyle, ateş yakınması olmadan da İBAH olabileceğini gözlemledik. Öksürük semptomu 14 (%70) olgumuzda görüldü ve bu olgularda öksürük sıklıkla non-produktif idi. İBAH olgularında beklenen en sık semptom ateş yüksekliği olmasına rağmen bizim çalışmamızda non-produktif öksürük en sık karşılaşılan semptom idi. Olgularımızın hepsi ağır sigara içicisi idi. Ortalama %9,2 paket-yıl sigara içme öyküsünün olması öksürük semptomunun sigara ilişkili boyutunun da göz önünde bulundurmamız gerektiğini düşündürdü. Olgularımızda dispne görülme sıklığının değişken olduğunu gözlemledik. Bu değişkenlikten farklı kemoterapötiklerin farklı düzeyde dispne yapıcı etkileri sorumlu tutulduğunu düşünmekteyiz. İBAH'lı 20 olgumuzun 12'sinde (%60) dispne gözlemlendi.

Dispne, olgularımızda en sık Desatinibe bağı 2 olguda görüldü. Literatürde ise en sık dispne bleomisine bağı bildirilmektedir (170). Bu hastalarımızda saturasyon en yüksek % 98, en düşük % 82 ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı en yüksek 77 mmHg, en düşük 42 mmHg idi. Hastalarımızda dispne semptomunun varlığı beklenen arteriyel kan gazındaki oksijen saturasyon ve parsiyel oksijen basıncı değerleri ile uyumsuzdu. Bu durumun kemoterapötik ilaç çeşitliliğinden kaynaklı olabileceğı düşünüldü. Olgularımızın hiçbirinde ağır solunum yetmezliğı gelişmedi. Bunun nedeni ise gelişebilecek İBAH farkındalığımızın yüksek olması idi. Bu sonuçlar, kemoterapötik alan hastalarda tedavi sürecinde gelişen solunumsal semptomları değerlendirirken, mutlaka İBAH'ını düşünmemiz gerektiğinin altını çizmektedir.

Fizik muayene bulgularına baktığımızda interstisyel tutulumu bağı inspiratuvar raller oskültasyonda duyulabilmektedir. Çalışmamızda yirmi hastamızın 19'unda fizik muayenede ral tespit ettik. Ancak bu başka sebeplerden duyulan rallerden ayırt edilmelidir. Bizim sonuçlarımız İBAH gelişen olgularda inspiratuvar rallerin öncelikli bulgusu olduğunu düşündürmektedir. Olgularda inflamatuvar reaksiyon sonucunda gelişen bronkospazma bağı olarak ronküs duyulabilir. Olgularımızın 3'ünde inflamatuvar süreci destekler şekilde ronküs işittik. Literatürde kemoterapötik ajanlara bağı gelişmiş omak parmak ve siyanoz nadiren bildirilmekte iken olgularımızda bu bulgular gözlenmedi. Bu ronküslerin sigaraya bağı kronik obstrüktif akciğer hastalığına ikincil duyulabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemoterapötik ajanlara bağı radyolojik görünüm öncelikle tipik diffüz interstisyel paternidir. Alternatif olarak diffüz alveole-interstisyel patern de görülebilir. Bazen bu durum erken ilaç etkisini tanımada yararlı olabilir (175,176). Ancak bu görünüm tanısal değildir. Özellikle bazı kemoterapötik ajanlar için karakteristik radyolojik görüntü olmaması da spesifiktir. Aksine MTX ile ilişkili İBAH olgularında hiler lenfadenopati genellikle saptanmaktadır (177). Olgularımızın erken dönem çekilen PA akciğer grafilerinde 5 hastada plevral effüzyon (%25), 10 hastada retiküler görünüm (%50) ve 5 hastamızda da konsolidasyon (%25) tespit ettik. İlerleyen dönemde PA akciğer grafisinde retiküler görünüm saptadığımız hastaların 4'ünün YRBT'si normalleşirken 6 olguda buzlu cam paterni+intertisyel fibrozis gelişmişti. Yine PA akciğer grafisinde plevral effüzyon ve konsolidasyon tespit ettiğimiz 8 hastanın YRBT'sinde de sırasıyla 4'ünde buzlu cam görünümü ve diğeri 4'ünde buzlu cam paterni+intertisyel fibrozis gelişmişti. Bu sonuçlar

bize İBAH hastalarının takibinde PA akciğer grafisinden çok YRBT ile değerlendirilmesinin önemini düşündürmektedir.

Kemoterapötik ajana bağlı İBAH gelişen hastalarda akciğer fonksiyonları tedavi öncesi ve sonrası kıyaslandığında farklılıklar saptanmıştır (173). Çalışmamızın eksik yönlerinden biri hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası akciğer kapasitelerindeki farklılığı değerlendirmemiş olmamızdır. Bu da yukarıda bahsedildiği gibi klinisyenlerin kemoterapötik ajanlara bağlı akciğer toksitesi gelişebileceğini göz önünde bulundurmadıkları için tedavi başlangıcında akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesine gerek duyulmamasına bağlıdır. İBAH gelişen olgularda DLCO'daki düşme akciğer volümlerindeki düşmeden önce tespit edilebilir (177,178). Ayrıca karbonmonoksit diffüzyon kapasitesindeki düşme semptomların başlamasından günler ya da haftalar öncesinde de olabilir (174). Birçok prospektif çalışmada pulmoner toksisitenin erken başlangıcını tespit etmede DLCO kullanılmıştır; böylelikle kullanılan kemoterapötik ajanların kesilmesi ile klinik olarak hastalığın ilerlemesi en aza indirilmiştir (174). Ancak bu sonuçlar bize akciğer toksisitesi bilinen kemoterapötik ilaç uygulanması öncesinde akciğer diffüzyon kapasitesinin değerlendirilmesinin önemini göstermiştir. Bunun yanı sıra, DLCO testi İBAH düşündüğümüz olgularda da tedaviyi yanıtın değerlendirmede yol gösterici bir yöntemdir. Çalışmamızda klinik olarak İBAH' dan şüphelenilen 20 hastamızın 9'unda DLCO değerleri erken dönemde değerlendirildi. Dokuz hastanın 6'sında literatürle uyumlu olarak DLCO değerleri %70'in altında idi. Üç hastamızda ise %70'in üzerinde idi. DLCO uyguladığımız 9 olgunun da oksijen değerleri normal düzeydeydi. Bu sonuç da bize diffüzyon testinin İBAH tanı ve takibinde kullanılabilecek önemli bir test olduğunu göstermektedir.

Bu ilaçlara bağlı erken akciğer hasarını değerlendirmek için BAL diğer bir tanı aracı olarak kullanılabilir (172). Kemoterapötiklerle ilişkili akciğer hastalığının tanısında tipik ve atipik enfeksiyonları dışlamada BAL en kullanışlı en faydalı yöntemlerden birisidir (172,174). Bizim hastalarımızın BAL kültürlerinde ve boyamalarında tipik ve atipik enfeksiyonlara yönelik ajan tespit etmemiş olmamız ön tanımızı desteklemekteydi.

Kemoterapötik ajanlara bağlı bazı reaksiyonlarda etkilenen akciğer dokusunda bu reaksiyonlara ilişkin sitolojik atipi tespit edilmektedir. Histolojik olarak bakıldığında ise atipik tip 2 pnömonisitlerde belirgin artış ve buna karşın rölatif olarak tip 1 hücrelerin azalması görülür (174,179). Tip 2 pnömonisitler değişik şekillerde görülebilmektedir. Bu

değişikliğe rağmen nükleus/sitoplazma oranı ve nükleus mitoz sayısı normaldir. Bu yüzden bu değişiklikler malignite olarak yorumlanmamalıdır. Sitolojik atipinin varlığı kemoterapötik ajana bağlı akciğer hastalığını tanımlamak için kullanılmamalıdır. Örneğin; patolojik, klinik ve radyolojik olarak İBAH olmamasına rağmen busulfan ile tedavi edilen hastalarda sitolojik olarak rastlantısal atipi tespit edilmiştir (174,179). Bu yüzden sitolojik atipi ilaca maruziyetin önemli bir varlığı göstermesine rağmen tanısal olarak toksisiteyi desteklemez (179). Bizde bu sonuçlarla uyumlu olarak olgularımızın BAL ve balgam sitolojilerinde herhangi bir atipik hücre saptamadık.

Kemoterapötik ajanlara bağlı akciğer toksisitesi olan hastaların doku örneklerinde septum duvarında kollojen ve fibrin depolanmasının yanında intertisyumda inflamatuvar reaksiyona ait bulgular sıkça bildirilmektedir (179). Yirmi olgumuzun 18'ine klinik ve radyolojik olarak ve 2 hastamızda ise VATS ve bronkoskopik biyopsi sonucunda olgularımızda lenfositik inflamasyon ve fibrozis ön planda olduğunu gözlemledik. Kemoterapi alan hastalarda bağışıklığın baskılanmış olması nedeniyle tanı amaçlı yapılan cerrahi bir girişim olan VATS işlemine karar verirken, bu grup hasta için bir kez daha düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır. Öncelikli olarak daha az invaziv işlem seçenekleri kullanılarak tanıya gidilmesi düşünülmelidir.

İyileşme döneminde akciğer dokusu şiddetli fibrozise ilerleyebilir ve sonuçta solunum yetmezliği gelişebilir. İzlemde İBAH tanısı olan 20 olgumuzun hiçbirinde solunum yetmezliği gelişmedi. Bu sonuç bize kemoterapötik alan olgularda İBAH farkındalığının önemini ve bu olgularda uygulanan steroid tedavisinin inflamasyonu engelleyerek klinik ve radyolojik olarak iyileşmeyi sağlayıcı önemli bir terapötik yere sahip olduğunu gösterdi.

Radyoterapi alan hastalarda doz, yaş, sigara, düşük akciğer kapasitesi, eş zamanlı kemoterapi ve oksijen tedavisi verilmesi radyasyon pnömonisi için risk faktörleridir (175). Doksarubisin, Taksanlar, Daktinomisin, Bleomisin, Siklofosfomid, Vinkristin, Mitomisin, Gemsitabin, Bevacizumab gibi kemoterapötik ajanların radyasyon pnömonitisi gelişimi için akciğer dokusunu duyarlı hale getirdiği bilinmektedir (180). Radyasyon pnömonitisi radyoterapi sırasında ya da sonrasında akciğer kanseri, hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, kemik tümörü ya da kemik iliği nakli sonrasında da olur (180). Radyasyon pnömonitisi, %10 sıklıkta ve RT sonrası 2-6 ay içinde görülür (175). Hastalarda kuru öksürük, ateş ve dispne sık görülen semptomlardır. BAL'da lenfositoz olması, sağlam

akciğer dokusunun hasarlı doku kadar iyi radyoaktif gallium tutulumu ve daha seyrek olarak da ARDS gibi tablo oluşturmaları radyasyon pnömonitisi için kanıtlardır (175). Hastaya tanı amaçlı nadiren akciğer biyopsisi gerekir. Patolojik olarak erken dönem bulguları interstisyel ödem, hemoraji ve fibrinöz eksüda iken geç dönemde distorsiyon, fibrozis ve tip 2 hücre displazisi görülür. Kemoterapötik ajanlardan en çok benzer patolojik değişiklikler alkilleyici ajanlarda görülür (175). Çalışmamızda yer alan 20 hastamızın %40'ına radyoterapi verilmişti. Hastalarımızda radyolojik ve patolojik bulgular radyasyon pnömonitisi ile uyumludeğildi. Ancak İBAH ile radyasyon pnömonitisi klinik olarak benzer bulgular verir. Bu nedenle İBAH ayırıcı tanısında radyasyon pnömonitisi mutlaka düşünülmelidir.

İBAH tanısı için evrensel bir kriter yoktur (174). Uygun ilaç maruziyet hikayesi, histolojik ve sitolojik olarak akciğer hasarı bulgularının varlığı ve farklı sebeplere bağlı gelişebilecek akciğer hasarının dışlanması sonucunda İBAH düşünülen olgularda öncelikle enfeksiyon olmak üzere diğer olası durumların dışlanması yoluyla tanısız doğruluk sağlanmalıdır (172,174). Hastalarımızda da başta enfeksiyon olmak üzere pek çok hastalığı ekarte ettikten sonra hastalarımıza İBAH tanısı koyduk.

İBAH'nda temel tedavi ilacın kesilmesidir. Biz de klinik, radyolojik ve bronkoskopik bulgular sonucunda İBAH düşünülen hastalarda, şüphe edilen kemoterapötik ajanı kesip hastanın yanıtını gözlemledik. Bir olgu ilacın kesimini takiben klinik olarak düzelirken, 19 olguya ilacın kesilmesine ek olarak 1 mg/kg dozunda sistemik steroid verilmiştir. Tedaviye hızla yanıt veren bu olgular sonucunda, tek başına ilacı kesmenin yeterli olmadığını gördük. Bu sonuçlar bize akciğerdeki inflamasyonu durdurmak için steroid tedavisinin akciğerdeki inflamasyonun önüne geçilmesini kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çeşitli kemoterapötik ajanlara bağlı akciğer hasarı gelişebilmektedir (174). Klinisyenlerin klasik kemoterapötik ajanlara bağlı iyi tanımlanmış akciğer toksisitelerini bilmeleri gerekliliğinin yanı sıra, hastada yeni kemoterapötik ajanlara ilişkin de akciğer fonksiyonlarının etkilenebileceği konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir. Kemoterapötiklere bağlı akciğer toksisite tanısı başka tanılarının dışlanması ile gerçekleşir (174). Özellikle tipik ve atipik enfeksiyonların yanı sıra, bağışıklığı baskılanmış hastalarda neoplastik süreçte altta yatan hastalığın tekrarının dışlanması yoluyla İBAH tanısı konulabilmektedir. Birçok örnekte, kemoterapötiklere bağlı akciğer toksisitesine neden

olan suçlu ajanın kesilmesini takiben uygun dozda kortikosteroid tedavisi ile hastalarda hızlı yanıt alınabilmiştir (172). Bizim de tedavide genel yaklaşımımızın İBAH'lı olguların hepsinde öncelikle sorumlu ajanın kesilmesi ve gerekli olgularımızda (19 hastada) metilprednizolon 1 mgr/kg/gün dozu ile başlayıp 4-6 hafta içerisinde kademeli olarak azaltılmasından ibaretti. Olguların 6 aylık takibinde klinik ve radyolojik olarak tam düzelme sağlandığı gözlemlendi. Herhangi bir nüks gelişmedi.

Kemoterapötik ajanlarda da diğer ilaç gruplarında olduğu gibi aynı gruplar arasında çapraz reaksiyon olabilir. Örneğin; meme kanseri tedavi rejiminde kullanılan Dokataksel sonrası akut interstisyel pnömoni gelişen olguda ilaç kesimini takiben düzelen akciğer bulguları, aynı gruptan olan paklitaksel ile tekrar nüks edebildiği gözlenmiştir (181). Bu sebeple kemoterapötik ajana bağlı İBAH gelişen olgularda sonraki süreçte KT ilacı seçerken aynı gruptan ajan seçiminden kaçınılmalıdır.

Bizim çalışmamızın sınırlayıcı özellikleri olgu sayımızın az olması, hastalarımızın tümünün İBAH öncesi ve sonrası SFT ve DLCO değerlerinin olmaması, tüm olgularımıza fiberoptik bronkoskopi yapıldığı halde BAL sitolojik örneklemesinin yapılmamasıdır.

Literatürde kemoterapötiklere bağlı gelişen İBAH konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır ve kemoterapötiklere bağlı İBAH insidansı hakkında net bir veri yoktur. Son dönemde kemoterapötik ajanların çeşitliliğinin ve kullanımının artmasına bağlı olarak tanı konularının aksine daha fazla sayıda İBAH olgusu olduğunu düşünmekteyiz. Bu amaçla biz de kanser olgularımızda kullanılan yeni ve eski kemoterapötiklere bağlı gelişen akciğer toksisitesini incelemek istedik. Retrospektif olarak eriştiğimiz İBAH olgularımız bize bu konuya yönelik prospektif olarak kurgulanmış, daha fazla hastanın ele alındığı ve standart tanı yöntemleri ile hastaların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Costabel U. Radiation and drug induced pneumopathies. Rev Port Pneumol 2000; 4 (2):141-4.
2. Demedts M, Wells AU, Anto JM et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J Suppl 2001; 32:2s-16s.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versiyon 4.03 Published: June 2010. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute.
4. Chatelut E, Delord JP, Canal P, Toxicity patterns of cytotoxic drugs. Investigational New Drugs, 2003; 21:141-148.
5. Özkocaman V. Ekstramedüller toksisite: Değerlendirilme, derecelendirilme, prognostik faktörler. THD Hematolojide Destek Tedaviler ve Enfeksiyonlar, sayfa 22-32.
6. Alexandrescu DT, Wiernik PH and Dutcher JP. Chemotherapy Toxicities and Complications. In: Young NS, Gerson SL, High KA (Eds). Clinical Hematology, MOSBY Elsevier, Philadelphia 2006; 90:1144-1154.
7. Kurkjian DC ve Ozer H. Management of adverse effects of treatment. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2617-2638.
8. Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Greer JP, et al (Eds). Wintrobe's Clinical Hematology, Philadelphia 2009, 12th edition, Chapter 73, p 1694-1720.
9. Kaner RJ and Stover DE. Pulmonary Toxicity. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2668-2677.
10. David W. Kamp, MD, FCCP. Drug-induced Lung Disease. ACCP Pulmonary Medicine Board Review: 2011; 319-333.
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. Apr 15 1998; 279 (15):1200-5.
12. Camus PH, Foucher P, Bonnaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease lung disease. Eur Respir J Suppl 2001; 32:93s-100s.)

13. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 372-379.
14. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N: Risk factor for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45:93–104.
15. Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A: Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition Augments a Murine Model of Pulmonary Fibrosis. *Cancer Res* 2003, 63:5054–5059.
16. Reasor MJ, Kacew S: An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 212:297–304.
17. Ryrfeldt A: Drug-induced inflammatory responses to the lung. *Toxicol Lett* 2000; 112–113:171–176.
18. Kim YJ, Song M, Ryu JC: Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expet Opin Drug Saf* 2009; 8:451–458.
19. Baritussio A, Marzini S, Agostini M, Alberti A, Cimenti C, Bruttomesso D, Manzato E, Quagliano D, Pettenazzo A: Amiodarone inhibits lung degradation of SP-A and perturbs the distribution of lysosomal enzymes.
20. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20:1245–1259.
21. Vahid B, Marik PE: Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008; 133:528–538.
22. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71:301–326.
23. Schnyder B, Pichler WJ: Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009, 84:268–272.
24. Gruchalla RS: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001 108:475–488.
25. Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301–305.

26. Todd NW, Peters WP, Ost AH, Roggli VL, Piantadosi CA. Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* May 1993; 147 (5):1264-70.
27. De Vuyst P, Pfitzenmeyer P, Camus P, Asbestos, ergot drugs and the pleura. *Eur respire J.* Dec 1997; 10 (12):2695-8.
28. Hubbard R, Venn A, Britton J. Exposure to anti-depressants and risk of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Eur Respir J* 2000; 16: 409-413.
29. Howard PA, Dunn MI. Is your patient's cough caused by an ACE inhibitor? *J Respir Dis* 1997; 18: 762-768.
30. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212-221.
31. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 372-379.
32. Kalra S, Bell MR, Rihal CS. Alveolar hemorrhage as a complication of treatment with abciximab. *Chest* 2001; 120: 126-131.
33. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
34. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Higaki J, Ikezoe J, Kohno N: Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58:872–875.
35. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S: Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:1109–1114.
36. Inomata S, Takahashi H, Nagata M, Yamada G, Shiratori M, Tanaka H, Satoh M, Saitoh T, Sato T, Abe S: Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs* 2004; 15:461–467.
37. Matsuno O, Ono E, Ueno T, Takenaka R, Nishitake T, Hiroshige S, Miyazaki E, Kumamoto T, Higuchi Y: Increased serum ADAM8 concentration in patients with drug-induced eosinophilic pneumonia -ADAM8 expression depends on the allergen route of entry. *Respir Med* 2010; 104:34–39.
38. Sleifer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617-624.

39. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S: Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:514–524.
40. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur respir J Suppl* 2001;32:93s-100s.)
41. Erasmus JJ, Mc Adams HP, Rossi SE. High-resolution CT of drug-induced lung disease. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 61-72.)
42. Costabel U. Radiation and drug induced pneumopathies. *Rev Port Pneumol* 2000; 4(2):141-4.)
43. Raderer CM, Kornek M, Hejna F, et al. Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin. *Ann Oncol* 1996; 7: 973-975.
44. Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X, et al. Bleomycin induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 232-237.
45. Wang R, Ibarra-Sunga O, Pick R, et al. Abrogation of bleomycin-induced epithelial cell apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L143-L151.
46. Tran PL, Weinbach J, Opolon P, et al. Prevention of bleomycin-induced pulmonary fibrosis after adenovirus-mediated transfer of the bacterial bleomycin resistance gene. *J Clin Invest* 1997; 99: 608-617.
47. He Y-H, Wu M, Kobune M, et al. Expression of yeast apurinic/aprimidinic endonuclease (APNI) protects lung epithelial cells from bleomycin toxicity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 692-698.
48. Horan GS, Wood S, Ona V, et al. Partial inhibition of integrin α 5 β 1 prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 56-65.
49. Lewis CC, Yang JTH, Huang X, et al. Disease-specific gene expression profiling in multiple models of lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 376-387.
50. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:351.
51. Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, et al. Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? *Am J Med Sci* 2009; 338 :414.

52. Latagliata R, Breccia M, Fava C, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 2013; 31:363.
53. Masiello D, Gorospe G 3rd, Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009; 2:46.
54. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260.
55. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116:377.
56. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25:3908.
57. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2012; 36:e4.
58. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 2011; 38:218.
59. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:967.
60. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009; 33:861.
61. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125:2128.
62. Force T. Double-edged sword of the new cancer therapeutics. *Circulation* 2012; 125:2057.

63. Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:814.
64. Radaelli F, Bramanti S, Fantini NN, et al. Dasatinib-related alveolar pneumonia responsive to corticosteroids. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1180.
65. Thomas AL, Cox G, Sharma RA, et al. Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. *Eur J Cancer* 2000; 36:2329.
66. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer* 2002; 94:847.
67. Wang GS, Yang KY, Perng RP. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *Br J Cancer* 2001; 85:1247.
68. Ochoa R, Bejarano PA, Glück S, Montero AJ. Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: a case report and literature review. *J Med Case Rep* 2012; 6:413.
69. Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, et al. Paclitaxel-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. Diagnosis using leukocyte migration test, bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy. *Oncology* 1998; 55:340.
70. Ostoros G, Pretz A, Fillinger J, et al. Fatal pulmonary fibrosis induced by paclitaxel: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1:391.
71. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:2055.
72. Tamiya A, Naito T, Miura S, et al. Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2012; 32:1103.
73. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008; 109:329.
74. Katakami N, Takiguchi Y, Yoshimori K, et al. Docetaxel in combination with either cisplatin or gemcitabine in unresectable non-small cell lung carcinoma: a randomized phase II study by the Japan Lung Cancer Cooperative Clinical Study Group. *J Thorac Oncol* 2006; 1:447.

75. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:686.
76. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26:1642.
77. Takeda K, Negoro S, Tamura T, et al. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Ann Oncol* 2009; 20:835.
78. Briasoulis E, Froudarakis M, Milionis HJ, et al. Chemotherapy-induced noncardiogenic pulmonary edema related to gemcitabine plus docetaxel combination with granulocyte colony-stimulating factor support. *Respiration* 2000; 67:680.
79. Yu TK, Whitman GJ, Thames HD, et al. Clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1676.
80. Kalmadi S, McNeill G, Davis M, et al. Phase II trial of weekly docetaxel and gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2006; 23:507.
81. Binder D, Hübner RH, Temmesfeld-Wollbrück B, Schlattmann P. Pulmonary toxicity among cancer patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68:1575.
82. Akerley W, Safran H, Zaner K, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel and gemcitabine for previously untreated, stage IIIB-IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006; 107:1050.
83. Nakamura M, Koizumi T, Hayasaka M, et al. Cisplatin and weekly docetaxel with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63:1091.
84. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung

cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2003; 40:79.

85. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS, et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 2002; 8:149.
86. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS, et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 2002; 8:149.
87. Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM, Belani CP. Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. *Chest* 1996; 110:289.
88. Cleverley JR, Screatton NJ, Hiorns MP, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57:292.
89. Wong P, Leung AN, Berry GJ, et al. Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:718.
90. Camus P, White DA. Drugs and the lungs. In: *Clinical Respiratory Medicine*, 3rd, Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia 2008.
91. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25:53.
92. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:179.
93. Spigel DR, Lin M, O'Neill V, Hainsworth JD. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 112:2749.
94. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist* 2005; 10:461.
95. Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C, et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1616.
96. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123.
97. Liu V, White DA, Zakowski MF, et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest* 2007; 132:1042.

98. Makris D, Scherpereel A, Copin MC, et al. Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer. *BMC Cancer* 2007; 7:150.
99. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5892.
100. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, Gandara DR. Independent review of interstitial lung disease associated with death in TRIBUTE (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:537.
101. Lind JS, Smit EF, Grünberg K, et al. Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1050.
102. Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1439.
103. Tammaro KA, Baldwin PD, Lundberg AS. Interstitial lung disease following erlotinib (Tarceva) in a patient who previously tolerated gefitinib (Iressa). *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11:127.
104. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1348.
105. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45:93.
106. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 2006; 52:135.
107. Leki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J* 2003; 22:179.
108. Ohyanagi F, Ando Y, Nagashima F, et al. Acute gefitinib-induced pneumonitis. *Int J Clin Oncol* 2004; 9:406.
109. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer:

results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366:1527.

110. Leidner RS, Fu P, Clifford B, et al. Genetic abnormalities of the EGFR pathway in African American Patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5620.
111. Cleverley JR, Screatton NJ, Hiorns MP, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57:292.
112. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24:2549.
113. Inomata S, Takahashi H, Nagata M, et al. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs* 2004; 15:461.
114. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361:137.
115. Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J* 2005; 11:417.
116. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine--a safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9:191.
117. Roychowdhury DF, Cassidy CA, Peterson P, Arning M. A report on serious pulmonary toxicity associated with gemcitabine-based therapy. *Invest New Drugs* 2002; 20:311.
118. Pavlakakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997; 80:286.
119. Linskens RK, Golding RP, van Groeningen CJ, Giaccone G. Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Neth J Med* 2000; 56:232.
120. Marruchella A, Fiorenzano G, Merizzi A, et al. Diffuse alveolar damage in a patient treated with gemcitabine. *Eur Respir J* 1998; 11:504.
121. Barlési F, Villani P, Doddoli C, et al. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18:85.
122. Boisselle PM, Morrin MM, Huberman MS. Gemcitabine pulmonary toxicity: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:977.

123. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, Höffken K. Severe non-haematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:637.
124. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, et al. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: findings from the RADAR project. *Cancer* 2006; 106:2051.
125. Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, et al. Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. *Cancer* 2003; 98:978.
126. Umemura S, Yamane H, Suwaki T, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine treatment in patients with non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137:1469.
127. Blackstock AW, Lesser GJ, Fletcher-Steede J, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1281.
128. Van Putten JW, Price A, van der Leest AH, et al. A Phase I study of gemcitabine with concurrent radiotherapy in stage III, locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:2472.
129. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20:4191.
130. Jeter MD, Jänne PA, Brooks S, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:394.
131. Kim YH, Mishima M, Yoshizawa A. Gemcitabine-induced acute eosinophilic pneumonia. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1308.
132. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist* 2013; 18:454.
133. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:96.

134. Rosado MF, Kett DH, Schein RM, et al. Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:31.
135. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in 9 patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-381.
136. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study; methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-364.
137. Raderer CM, Kornek M, Hejna F, et al. Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin. *Ann Oncol* 1996; 7: 973-975.
138. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia 1995; 9: 774-778.
139. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1851-1856.
140. Vahid B, Mehrotra A. Trastuzumab (Herceptin)-associated lung injury. *Respirology* 2006; 11:655.
141. Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, Bestry I. Organising pneumonia caused by trastuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2003; 21:552.
142. Bettini AC, Tondini C, Poletti P, et al. A case of interstitial pneumonitis associated with Guillain-Barré syndrome during administration of adjuvant trastuzumab. *Tumori* 2008; 94:737.
143. Pepels MJ, Boomars KA, van Kimmenade R, Hupperets PS. Life-threatening interstitial lung disease associated with trastuzumab: case report. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:609.
144. Herceptin (trastuzumab for injection). FDA approved package insert. US National Library of Medicine. www.dailymed.nlm.nih.gov (Accessed on December 02, 2010).
145. Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG, et al. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* 1994; 33: 9045-51.

146. Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH, et al. Antitumor imidazotetrazines. 25. Crystal structure of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (temozolomide) and structural comparisons with related drugs mitozolomide and DTIC. *J Med Chem* 1992; 35: 3377-82.
147. Clark AS, Deans B, Stevens MFG, et al. Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazines and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide. *J Med Chem* 1995; 38: 1493-504.
148. Baer JC, Freeman AA, Newlands ES, et al. Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumor cells. *Br J Cancer* 1993; 67: 1299-302.
149. Tisdale MJ. Antitumor imidazotetrazines-XV. Role of guanine O6 alkylation in the mechanism of cytotoxicity of imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol* 1987; 36 (4): 457-62.
150. D'Atri S, Tentori L, Lacal PM, et al. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 334-41.
151. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1-mediated G2 checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 5843-9.
152. Zhang M, Chakravarti A. Novel Radiation-Enhancing Agents in Malignant Gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:29-37.
153. Friedman HS, Dolan ME, Pegg AE, et al. Activity of temozolomide in the treatment of central nervous system tumor xenografts. *Cancer Res* 1995; 55: 2853-7.
154. Sampson JH, Archer GE, Villavicencio AT, et al. Treatment of neoplastic meningitis with intrathecal temozolomide. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (5): 1183-8.
155. Plowman J, Waud WR, Koutsoukos AD, et al. Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: efficacy against human brain tumor xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res* 1994; 54: 3793-9.
156. Heimberger AB, Archer GE, McLendon RE, et al. Temozolomide delivered by intracerebral microinfusion is safe and efficacious against malignant gliomas in rats. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4148-53.

157. Sankar A, Thomas DGT, Darling JL. Sensitivity of short-term cultures derived from human malignant glioma to the anti-cancer drug temozolomide. *Anticancer Drugs* 1999; 10 (2): 179-85.
158. Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, et al. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 779-84.
159. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3728-36.
160. Van Brussel JP, Busstra MB, Lang MS, et al. A phase II study of temozolomide in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45 (6):509-12.
161. Moore MJ, Feld R, Hedley D, et al. A phase II study of temozolomide in advanced untreated pancreatic cancer. *Investig New Drugs* 1998; 16: 77-9.
162. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0. Available from ' URL: [http:// ctep.info.nih.gov](http://ctep.info.nih.gov). [Accessed 2002 Jan 14]
163. Jen JF, Cutler DL, Pai SM, et al. Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. *Pharm Res* 2000; 17: 1284-9.
164. Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83 (5): 588-93.
165. Dhodapkar M, Rubin J, Reid JM, et al. Phase I trial of temozolomide (NSC362856) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1093-100.
166. Middleton MR, Lee SM, Arance A, et al. O6-methylguanine formation, repair protein depletion and clinical outcome with a 4 hr schedule of temozolomide in the treatment of advanced melanoma: results of phase II study. *Int J Cancer* 2000;88:469-73.
167. Andrew H. Limper, MD. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 20: 53– 64.
168. Limper AH, Rosenow III EC. Drug-induced pulmonary disease. In: Murray JF, Nadel J, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, Inc.; 2000. p.1971– 94.

169. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:782.
170. Fabian M, Andrew HL, James RJ, et al. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. www.uptodate.com. July 2013.
171. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528.
172. Martin K, Hermann E. Lenalidomide-Induced hypersensitivity Pneumonitis. *Onkologie* 2010;33:219.
173. Jack W, Julian H.S, Alex P, Cathy E, Annikka W, Michael J.O. Fatal Diffuse Alveolar Damage Associated with Oxaliplatin Administration. *Clinical Colorectal Cancer*, 2011: Vol. 10, No. 3, 198-202.
174. Andrew H. Limper, MD. Chemotherapy-induced Lung Disease. *Clin Chest Med* 25(2004) 53-64.
175. Philippe C, Annlyse F, Philippe B, Clio Camus, Pascal F. Interstitial Lung Disease Induced by Drug and Radiation. *Res.* 2004; 71:301-326.
176. Ph. Camus, P. Foucher, Ph. Bonniaud, K. Ask. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 18:Suppl. 32,93-100.
177. Robert A.B, Kevin R.F, James R.J, Helen H, Diane S. Metotrexate-induced lung injury. www.uptodate.com. 2013.
178. Stefan S, MD, PhD. Bleomycin-Induced Pneumonitis. *Chest* 2001; 120 (2): 617-624.
179. Ulrich C, MD., Josune G, MD., Francesco B, MD, Shinichiro O. Bronchoalveolar Lavage in Other Interstitial Lung Disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine/ volume 28, number 5, 2007.*
180. William W.M, Brian K, Helen H. Radiation-induced lung injury. www.uptodate.com. Sep 2013.
181. Acute interstitial pneumopathy associated with docetaxel hypersensitivity. Karacan O, Eyüboğlu FO, Akçay S, Ozyilkan O. *Onkologie*. 2004 Dec;27(6):563-5.