



# İLACA BAĞLI İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

*DOÇ. DR DANE EDİGER  
ARAŞ. GÖR. İZZET GEZMİŞ*

# PLAN

- Giriş
- Epidemiyoloji
- Klinik Bulgular-Laboratuvar-Solunum Fonksiyon Testi
- Patogenez
- Risk Faktörleri
- Tanısal Yaklaşım
- Histopatolojik bulgular ve ilaç ilişkileri
- Radyoloji
- Bronkoskopi
- Tedavi
- Olgu

# İBAH(İLACA BAĞLI AKCİĞER HASTALIKLARI) GİRİŞ

- Reçeteli veya reçetesiz ilaçların,
- bitkisel ilaçların,
- takviye edici ürünlerin veya
- yasadışı ilaçların kullanımına bağlı solunum sisteminde gelişen hasarlanma olarak tanımlanır

- Solunum sisteminde
  - Akciğer parankimi,
  - hava yolları,
  - pulmoner dolaşım,
  - plevra ve
  - mediastende görülür

# GİRİŞ

- Günümüzde 350'den fazla ilacın İBAH(ilaca bağlı akciğer hastalıkları) yaptığı
  - İAH en sık İAH tüm paternleri(>350 ilaç)
  - akciğer ödemi, (>200 ilaç)
  - pulmoner hipertansiyon (PH),
  - astım,
  - pulmoner veno oklüzif hastalık (PVOH) ve
  - plevral efüzyon görülebilir

Browse by »

**DRUGS**

PATTERNS

List All A B C D E F G H I J K L M **N** O P Q R S T U V W X Y Z

## Nitrofurantoin

I.a	I.b	I.c	I.d	I.e	I.g	I.l	I.r	I.v	I.ax	II.a
II.b	II.j	III.a	IV.a	IV.ae	V.a	V.b	V.d	V.i	VI.d	VII.a
VIII.b	IX.i	X.a	X.d	X.e	X.f	X.s	XI.b	XI.c	XV.a	XV.b
XV.c	XV.e	XV.f	XV.h	XV.j	XV.k	XV.x	XV.ac	XV.af	XV.bi	XV.bl
XVI.b	XVI.f	XVI.l	XVI.bc	XVI.bp						



## Nitrogen mustard

II.b	IV.w	VIII.c
------	------	--------



## Nitroglycerin

II.a	XIV.a
------	-------



## Nitroprusside

XIV.a
-------



## Nitrosoureas (suffixes '-NU', '-mustine')

I.b	I.g	I.l	I.x	II.b	V.f	V.ab	VI.c	XV.f	XV.h	XVII.e
XXIV.a	XXIV.b									



## Nitrous oxide (N2O)



## SEARCH



[Advanced search](#)

Identify causative drugs

DIAGNOSING DIRD

FREQUENCY



ALL PATTERNS



## LATEST NEWS

Sun, 21 Apr 2024 18:40:16

[Pneumotox is up !](#)

Wed, 29 Mar 2023 09:57:42

[Politique de confidentialité - Confidentiality Agreement](#)

Wed, 26 Jan 2022 16:43:22

# EPİDEMİYOLOJİ

- İlaçlara bağlı görülen reaksiyonlar tüm hastane başvurularının %2'sini ve hastanedeki ölümlerin %0.3'ünü oluşturmaktadır
- Tüm İAH'ın %2.5-3'ü ilaçlara bağlı olarak meydana gelmektedir
- İBAH oluşturan ilaçlar arasında en sık
  - Kemoterapötik ajanlar (%52.4), KT de %10'u İAH
  - anti romatizmal ilaçlar (%27.4), RA da mtx %0.3-11.6)
  - kan ürünleri (%6.8),
  - anti-aritmik amiodaron (%4.6),
  - antibakteriyel ilaçlar (%4.3) ve
  - analjezik-antipiretik ilaçlar (%2.2) vardır

# 1. Klinik Bulgular Ve Fizik Muayene

- İBAH'ta görülebilecek semptomlar arasında öksürük, nefes darlığı, hırıltı, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi solunumsal yakınmalar ve halsizlik, kilo kaybı, ateş ve cilt döküntüsü gibi solunum dışı belirtiler vardır
- İBAH'ın çoğu benzer klinik özelliklere sahiptir ve fizik muayenede kolayca ayırt edilemez
- **HASTAYA DEVAMLILIK KULLANDIĞI İLAÇ ÖYKÜSÜ MUTLAKA SORULMALIDIR**
- Semptomların başlama süresi ilaç kullanımını takiben birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir

# 1. Klinik Bulgular Ve Fizik Muayene

- İlaça bağı interstisyel patern gelişen olgularda bilateral alt zonlarda velcro ralleri duyulabilir ve çomak parmak görülebilir
- İleri dönemde sağ ventriküler disfonksiyon bulguları olan
  - juguler venöz dolgunluk,
  - hepatomegali,
  - pretibial ödem gibi saptanabilir ancak bunlar İBAH için spesifik bulgular değildir





## 2. Laboratuvar

- Laboratuvar tetkiklerinin tanıdaki yeri sınırlıdır
- **EOZİNOFİLİ:**
- İlaç ilişkili pulmoner eozinofilide tam kan sayımında eozinofil sayısı artmış, olabilir ancak periferik eozinofili olmaması tanıyı dışlamamaktadır
- Hipersensitivite pnömonilerinde de periferik eozinofili görülebilir

### 3. Serum Belirteçleri(RUTİNDE KULLANILMAMAKTADIR)

- **Krebs von den lungen 6 (KL-6)** tip 2 alveoler pnömositlerden ve bronşiyal epitel hücrelerden hasarlanma ve rejenerasyon sırasında salınan bir glikoproteindir
- Prospektif bir çalışmada İBAH 'lıların %53'ünde serum KL-6 düzeyinin artmış ve geniş akciğer tutulumu ile korele bulunmuştur
- Ancak İBAH da KL-6'nın spesifitesi belli değildir
- **Serum ADAM-8** proteininin ilaç ilişkili eozinofilik pnömoni hastalarında yükseldiği gösterilmiştir
- İBAH'ın stabil döneminde **MMP-3, eotaksin-2 ve metaloproteinaz doku inhibitörü (TIMP)-2** seviyesinin azaldığı, **TIMP-1 ve IL-2R $\beta$**  düzeyinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir

## 4. Solunum fonksiyon testleri

- İBAH tanısında SFT değerlendirilmesi önemlidir ancak toraks BT gibi spesifitesi düşük
- Çoğu ilaç genellikle restriktif bozukluğa yol açar ve bu hastalarda total akciğer kapasitesi (TAK), rezidüel volüm (RV), zorlu vital kapasitesi (FVC) azalma
- Hastalarda semptomlar başlamadan erken dönemde DLCO'da azalma

# PATOGENEZ

- İBAH gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen başlıca mekanizmalar;
  - Oksidan aracılı hasar
  - Pulmoner vasküler hasar
  - Fosfolipid birikimine bağlı hasar
  - İmmun sistem aracılı hasar
  - Santral sinir sistemi depresyonu ve direkt toksik etkidir

# PATOGENEZ

- **1. Oksidan aracılı hasar:** Oksidan anti-oksidan dengesindeki bozulma sonucu meydana gelen inflamatuvar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak akciğer hasarlanması görülür
- **2. Pulmoner vasküler hasar:** Mikrovasküler düzeyde hidrostatik basıncın artması, vasküler endotelyal geçirgenliğin artması, inflamatuvar ve immun mekanizmaların aktivasyonuna bağlı gelişen vasküler oklüzyon ve homeostazın bozulması sonucu oluşur

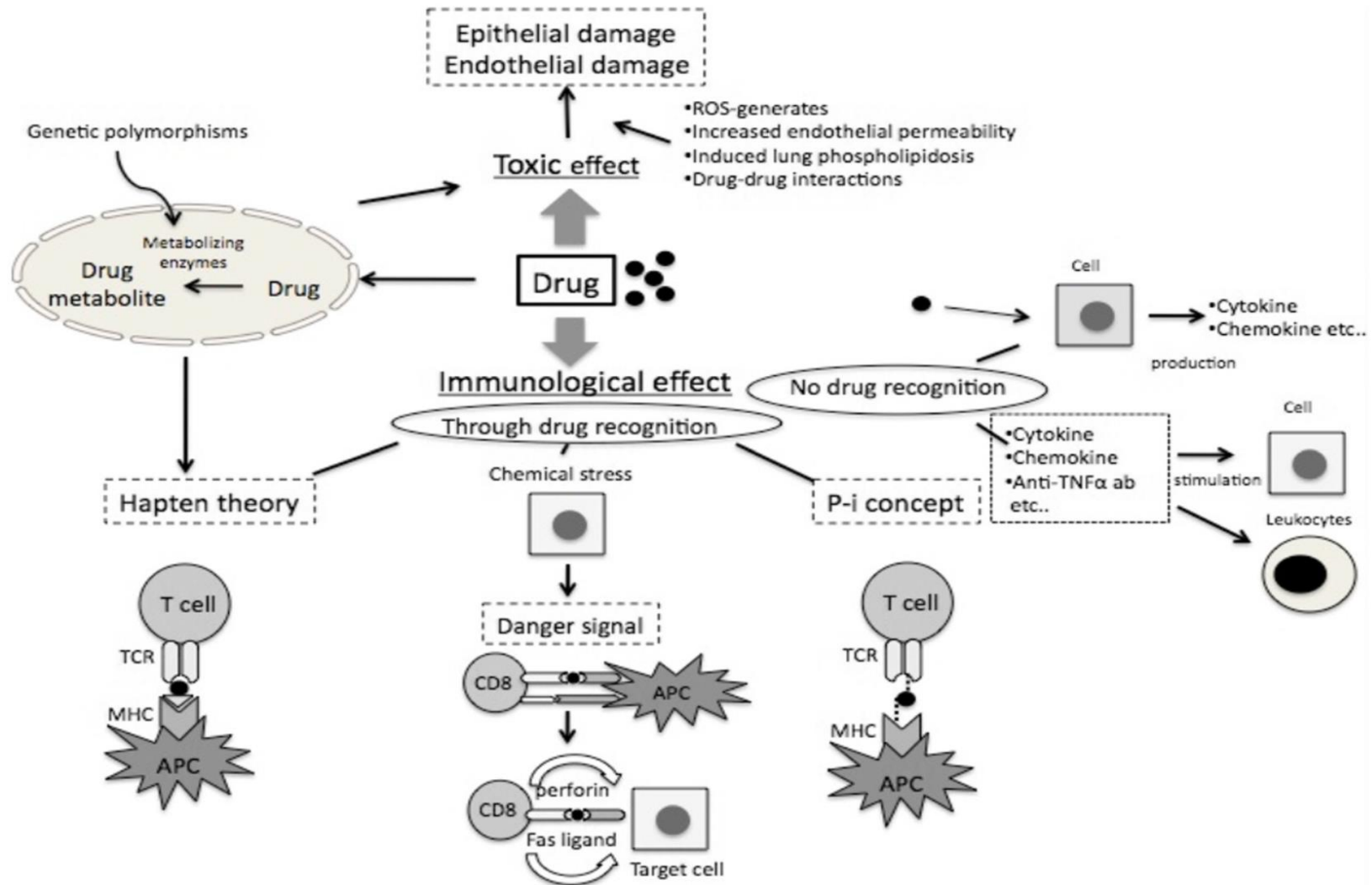
# PATOGENEZ

- **3. Fosfolipid birikimine bağlı hasar:** Bazı ilaçlar fosfolipaz A inhibisyonu yaparak tip II pnömositlerde ve alveoler makrofajlarda fosfolipidlerin birikimine neden olmaktadır
- **Amiodaron** bu mekanizma ile interstisyel pnömoniye neden olmaktadır
- **4. İmmun sistem aracılı hasar:** Antijen özelliği gösteren bazı ilaçlar inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve bunun sonucunda pulmoner ödem ve İAH'a neden olabilir

# PATOGENEZ

- **5. Santral sinir sistemi depresyonu:** Bazı ilaçlar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile intrakraniyal basıncın artmasına neden olur
- Bunun sonucunda medulladaki vazomotor merkezlerin ve hipotalamusun uyarılması nörojenik akciğer ödemine yol açar
- **6. Direkt toksik etki:** Kemoterapötik ilaçlar gibi bazı ilaçlar inaktive edici enzimlerin yetersizliği nedeniyle hücre içerisinde birikerek hücrelere direkt toksik etki gösterirler
- Bleomisin kullanımı sonrasında bleomisin tip I pnömositlere direkt toksik etki göstererek pulmoner fibrozise neden olmaktadır

# PATOGENEZ



**Figure 1** Schematic representation of drug-induced pulmonary effects and toxicity including hypothetical pathogenic mechanisms involved.



# RİSK FAKTÖRLERİ

YAŞ

CİNSİYET

DiĞER RiSK  
FAKTÖRLERİ

SİTOKROM  
P450  
POLİMORFİZMİ

SİGARA

OKSİJEN  
TEDAVİSİ

İLAÇ DOZU

HASTANIN  
PERFORMANS  
DURUMU

ALTTA YATAN  
HASTALIĞIN  
AĞIRLIĞI

RADYASYON

KOMBİNE  
TEDAVİ

# TANISAL YAKLAŞIM

- İBAH'da klinik semptomlar genellikle benzerdir
- Ateş, kırgınlık, nonprodüktif öksürük ve dispne genellikle mevcuttur. Bazı olgularda hipoksi gelişir
- Yakınmalar akut, subakut veya kronik olabilir

# TANISAL YAKLAŞIM

- Tanı çoğu zaman benzer patolojilere sebep olan diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır
- Tanıda ayrıntılı bir öykü yanında,
  - fizik muayene,
  - laboratuvar tetkikleri,
  - solunum fonksiyon testleri ve gerektiğinde bronkoskopik biyopsi, BAL gibi invaziv girişimler

- Ekokardiyografi,
- balgam gram boyama,
- balgam kültürü ile
- vaskülit ve konnektif doku hastalıkları tanısında gerekli immünolojik belirteçler

Kontrol listesi	Yapılması gereken	Yorum
1 İnterstisyel akciğer hastalığı(İAH) olan her hastada ilaç ilişkili İAH olasılığını göz önünde bulundurulmalı	Herhangi bir İAH'nin tanısall çalışmasında zorunlu bir adım olmalıdır	En kötü senaryo, DI-ILD teşhisinin yanlış konulması ve etken ilaca devam edilmesi olacaktır
2 <a href="https://www.pneumotox.com">https://www.pneumotox.com</a>	Patern ve ilaçlar	PubMed araştırması ile tamamlanabilir
3 İlaça maruz kalma öyküsü	-Ayrıntılı araştırma -Sadece bir ilaç olduğunda daha kolay -Eczacıdan yardım alınabilir	-Hastalar genellikle birden fazla olası ilaca maruz kalmaktadır -Herhangi bir uygulama yolu sorumlu olabilir
4 İlaça maruz kalma zamanı	DI-ILD genellikle tedavinin başlamasından sonraki birkaç hafta ila birkaç ay içinde gelişir	
5 Klinik ve görüntüleme paterni	DI-ILD paternleri literatürle eşleşmelidir (bkz. <a href="https://www.pneumotox.com">https://www.pneumotox.com</a> )	-Genellikle spesifik değildir - İAH'nin hemen hemen her paterni olabilir

	Kontrol listesi	Yapılması gereken	Yorum
6	İAH için diğer nedenlerin dışlanması	-Enfeksiyon, Kalp yetmezliği, Lenfanjitik karsinomatozis, Altta yatan hastalık	-BAL -BNP -EKO
7	İlacın kesilmesi	-İlacın kesilmesini takiben görülen iyileşme en güçlü tanısal argümandır	- Glukokortikoidler başlanabilir - Birden fazla şüpheli ilaç olması durumunda öncelikle en olası suçlu ilaç kesilmelidir - Bazı ilaçlar için doz azaltımı önemli iyileşmeye yol açabilir
8	İlaçla yeniden denendikten sonra semptomların tekrarlaması	- Tehlikeli ve hatta ölümcül olabilir - Tavsiye edilmez	İlaç gerekliyse ve değiştirilemiyorsa, yeniden denemesi her zaman multidisipliner bir ekiple görüşülmelidir

# Histopatolojik Bulgular ve İlaç İlişkileri

Histopatolojik Tanı	İlaç
<b>İnterstisyel infiltratlar/ fibrozis (akut, subakut veya kronik)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodaron</li><li>• Beta-blokerler</li><li>• Karbamazepin</li><li>• Altın tuzları</li><li>• Hidralazin</li><li>• Busulfan</li><li>• EGFR TKI</li><li>• İnterferon-<math>\alpha</math></li><li>• Metotreksat</li><li>• Nitrafurantoin</li><li>• Penisilin</li><li>• Fenitoin</li><li>• Bleomisin</li><li>• Mitomisin-c</li></ul>
<b>Organize Pnömoni</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodaron</li><li>• Karbamazepin</li><li>• Sefalosporinleri</li><li>• Amfoterisin B</li><li>• Kokain</li><li>• Altın tuzları</li><li>• İnterferon-<math>\alpha</math></li><li>• Minosiklin</li><li>• Nitrofurantoin</li><li>• D-penisilamin</li><li>• Fenitoin</li><li>• Rituksimab</li><li>• Sotalol</li><li>• Sülfasalazin/mesalamin</li></ul>
<b>Eozinofilik Pnömoni</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodaron</li><li>• ACE inhibitörleri</li><li>• Amfoterisin B</li><li>• Karbamazepin</li><li>• Sefalosporin</li><li>• Eritromisin</li><li>• Etambutol</li><li>• Altın tuzları</li><li>• İzoniazid</li><li>• Metotreksat</li><li>• Minosiklin</li><li>• Nitrafurantoin</li><li>• NSAİİ</li><li>• Tetrasiklin</li></ul>

# Histopatolojik Bulgular ve İlaç İlişkileri

Histopatolojik Tanı	İlaç
<b>Hipersensitivite Pnömonisi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atorvastatin</li><li>• Bupropiyon</li><li>• Karbamazepin</li><li>• Sefalosporin</li><li>• Siprofloksasin</li><li>• İnterferon-<math>\alpha</math></li><li>• Metotreksat</li><li>• Nitrofurantoin</li><li>• Oksaliplatin</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Penisilin</li><li>• Fenitoin</li><li>• Rituksimab</li><li>• Fenitoin</li><li>• Sertralin</li><li>• Sirolimus</li><li>• Sülfonamidiler</li><li>• NSAİ</li><li>• Bleomisin</li><li>• Prokarbazin</li></ul>
<b>Granülomatöz İltihap</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• BCG</li><li>• Etanersept</li><li>• İnfliksimab</li><li>• İnterferon-<math>\alpha</math></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Metotreksat</li><li>• Nitrofurantoin</li><li>• Sulfasalazin</li></ul>
<b>Sistemik lupus eritematozus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACE inhibitörleri</li><li>• Amiodaron</li><li>• B-blokerler</li><li>• Etanercept</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• İzoniazid</li><li>• Metildopa</li><li>• Minosiklin</li><li>• Prokainamid</li><li>• Tetrasiklin</li></ul>
<b>ARDS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodaron</li><li>• Altın tuzları</li><li>• İnfliksimab</li><li>• Metotreksat</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nitrofurantoin</li><li>• Prostatiklinler</li><li>• Talk</li></ul>

# Histopatolojik Bulgular ve İlaç İlişkileri

Histopatolojik Tanı	İlaç
<b>Hava yolu hastalığı</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACE inhibitörleri</li><li>• Aspirin</li><li>• Adenozin</li><li>• Beta-Blokerler</li><li>• NSAİİ</li></ul>
<b>Pulmoner Ödem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asetilsalisilik asit</li><li>• Kokain</li><li>• Metadon</li><li>• Metotreksat</li><li>• Opiatlar</li><li>• Fenotiyazinler</li><li>• Tokolitik ajanlar (örn. terbutalin, ritodrin)</li><li>• Trisiklik antidepresanlar</li><li>• NSAİİ</li></ul>
<b>Diffüz Alveolar Hemoraji/Vaskülit</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodaron</li><li>• Kokain</li><li>• Lökotren reseptör antagonistleri</li><li>• Metotreksat</li><li>• Nitrofurantoin</li><li>• Propiltiourasil</li><li>• Sülfonamidler</li><li>• Minosiklin</li><li>• Penisilamin</li></ul>
<b>Pulmoner Hipertansiyon</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anoreksijenler</li><li>• Kokain</li><li>• Opiatlar</li></ul>
<b>Alveolar Hipoventilasyon</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aminoglikozidler</li><li>• Kortikosterodler</li><li>• Opiatlar</li><li>• Sedatif/Hipnotik ilaçlar</li></ul>



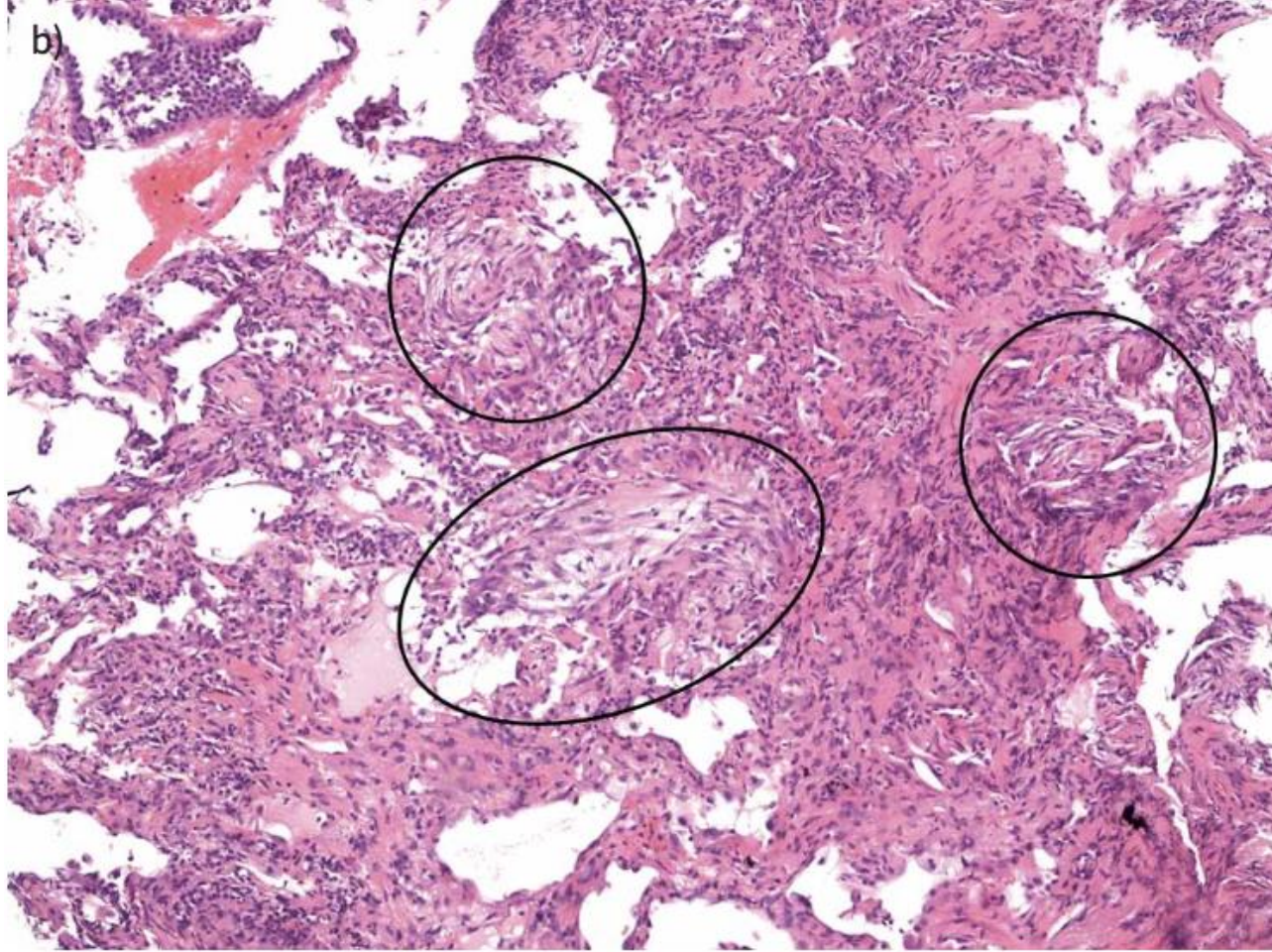
An axial CT scan of the chest, showing the lungs, mediastinum, and surrounding structures. The image is in grayscale and serves as a background for the text.

# ORGANİZE PNÖMONİ

# Organize Pnömoni(OP)

- İlaça bağlı parankimal hasarda görülen histolojik model kriptojenik organize pnömoniden (COP) ayırt edilemez
- Distal respiratuar bronşiyollerini, alveolar kanalları ve alveolar boşlukları dolduran çoğalan fibroblast tıkaçları veya granülasyon dokusundan oluşur
- Klinik tablo ilaçların kullanımından birkaç hafta veya birkaç yıl sonra görülebilir
- Hastalarda öksürük, nefes darlığı, hırıltı, ateş ve halsizlik gibi yakınmalar vardır
- OP'nin radyografik bulguları tipik olarak bilateral, yamalı, alt lob baskınlığı konsolidasyon alanlarıdır ve genellikle subplevraldir

# Organize Pnömoni(OP)



Aktif fibrozisten oluşan intra-alveoler tıkaçlarla organize pnömoniye gösteren transbronşiyal akciğer biyopsisi



A



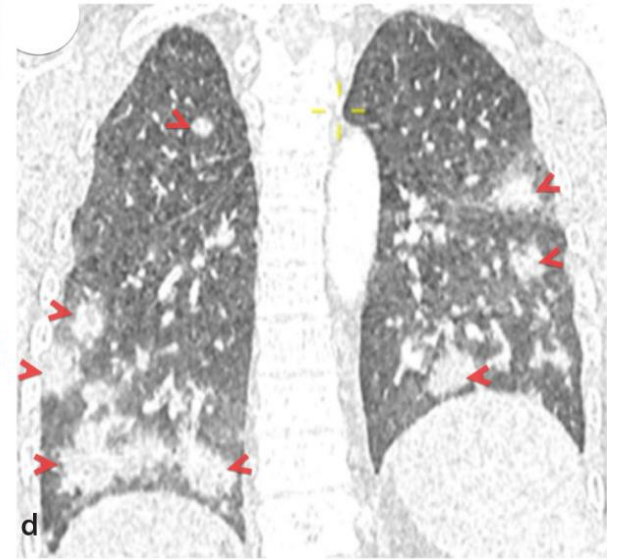
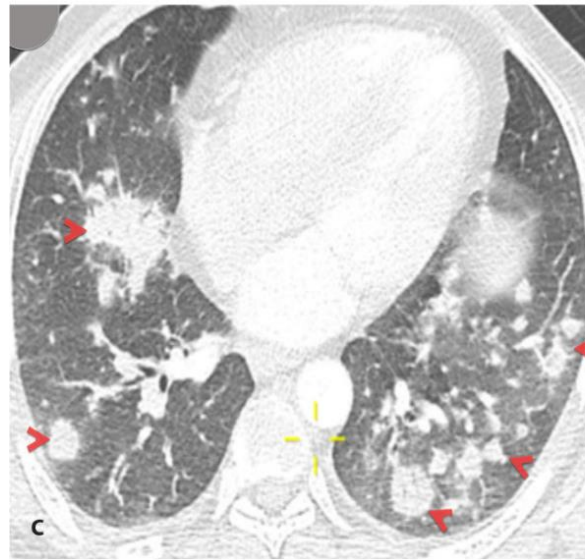
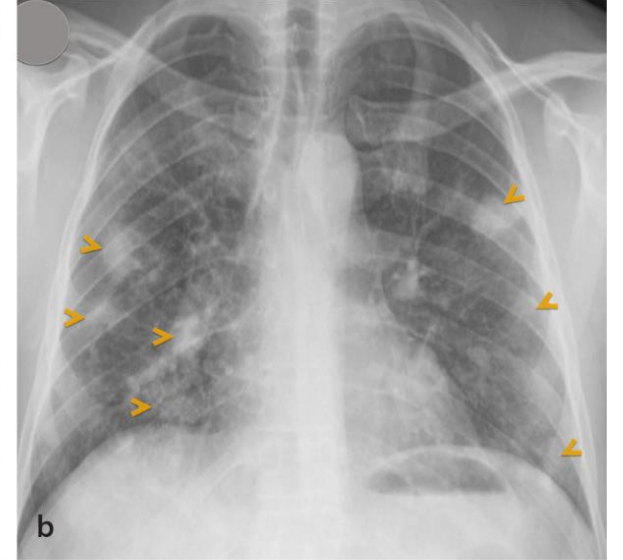
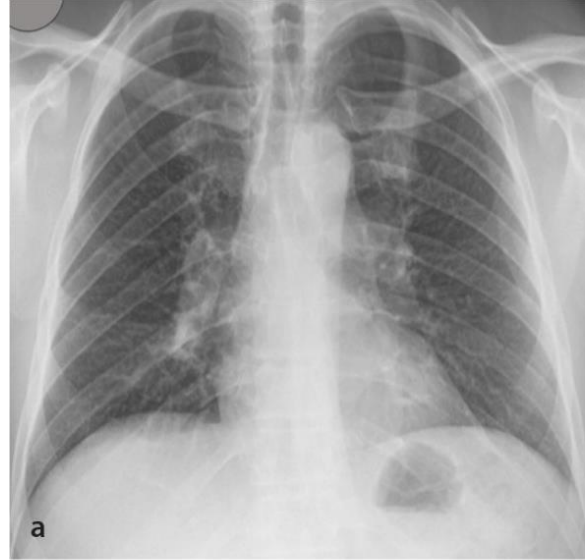
B

## Nitrofurantoin kaynaklı organize pnömoni

A) Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu için nitrofurantoin başlanmasından 1 yıl sonra 80 yaşında bir kadın hastanın PA AC grafisi

B) Toraks BT de organize pnömoni ile uyumlu yamalı buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon

- Metastatik malign melanom tanılı 49 yaşındaki bir erkekte Nivolumab(PD-L1 inhibitörü) ile ilişkili organize pnömonisi paterni



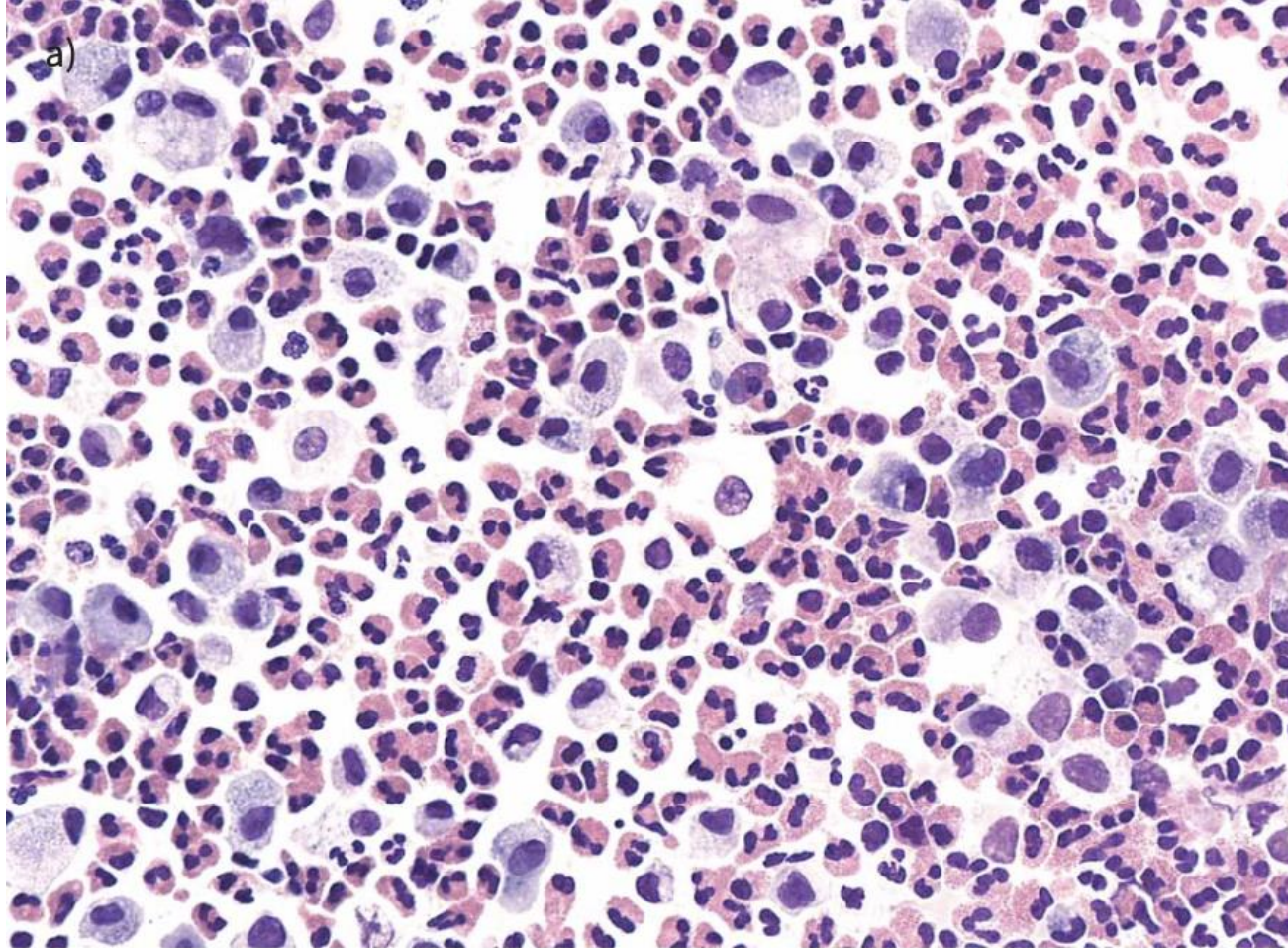
# EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

A microscopic view of lung tissue showing eosinophilic pneumonia. The image displays a dense infiltrate of eosinophils, which are characterized by their bright pink, granular cytoplasm and bilobed nuclei. The eosinophils are scattered throughout the alveolar spaces, with some clusters visible. The overall appearance is that of a chronic inflammatory reaction dominated by eosinophils.

# Eozinofilik Pnömoni

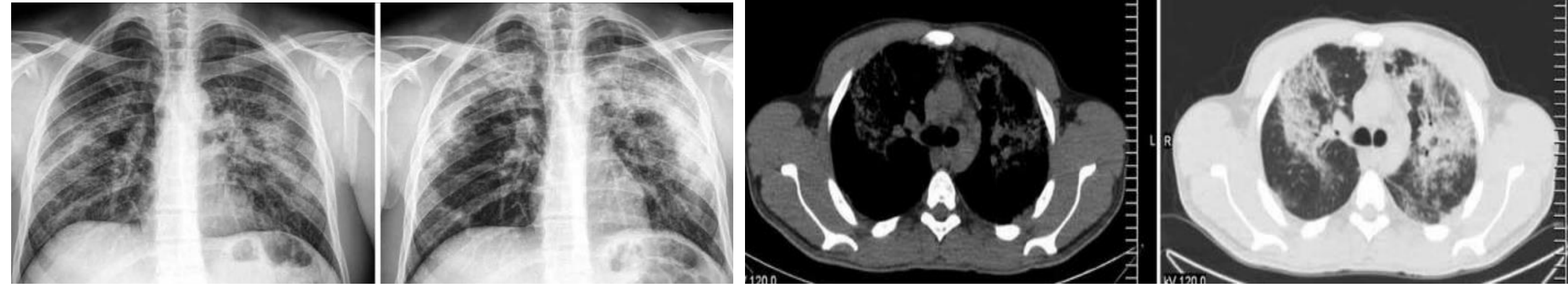
- İlacı bağı eozinofilik akciğer hastalığı diğeri eozinofilik pulmoner sendromları taklit edebilir
- Akciğer üst-orta kesimlerinde periferik yerleşimli, buzlu cam/konsolide alanlar en sık izlenen bulgulardır
- Kesin tanı için BAL'da veya akciğer dokusunda eozinofiliyi göstermek gerekmektedir
- Tedavide sorumlu ajanın kesilmesi ve gereken olgularda kortikosteroid tedavi ile prognoz genellikle iyi seyirlidir

# Eozinofilik Pnömoni



Makrofajlar arasında belirgin eozinofilik infiltrat (bronkoalveolar lavaj)





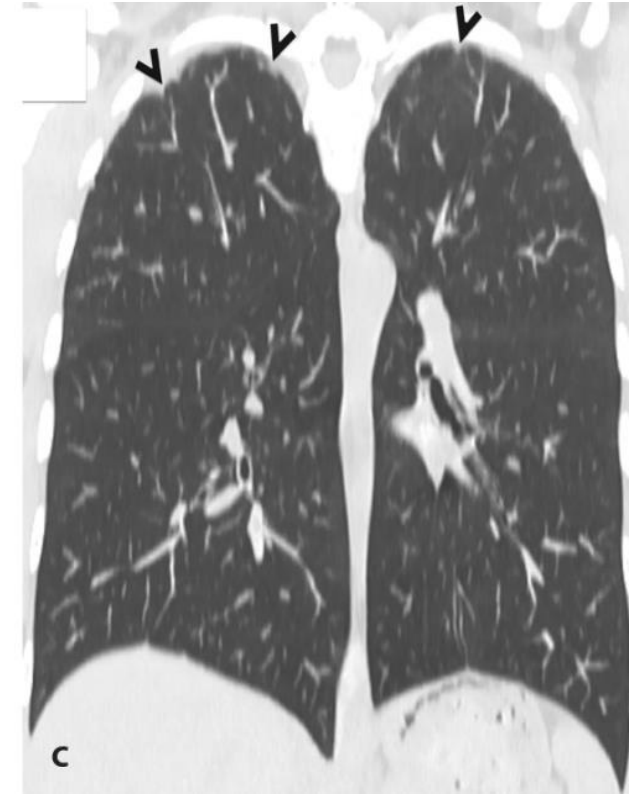
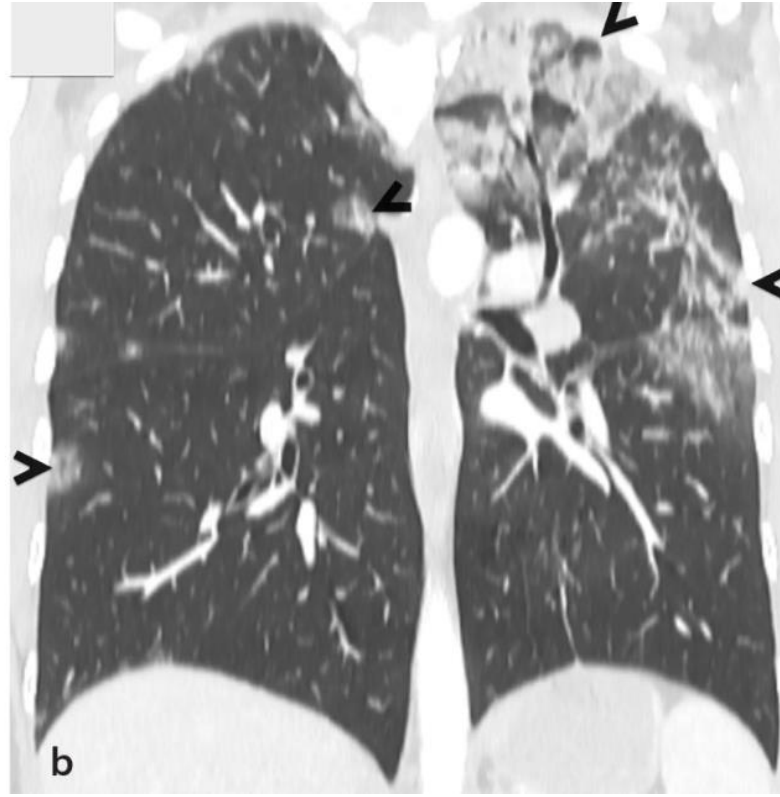
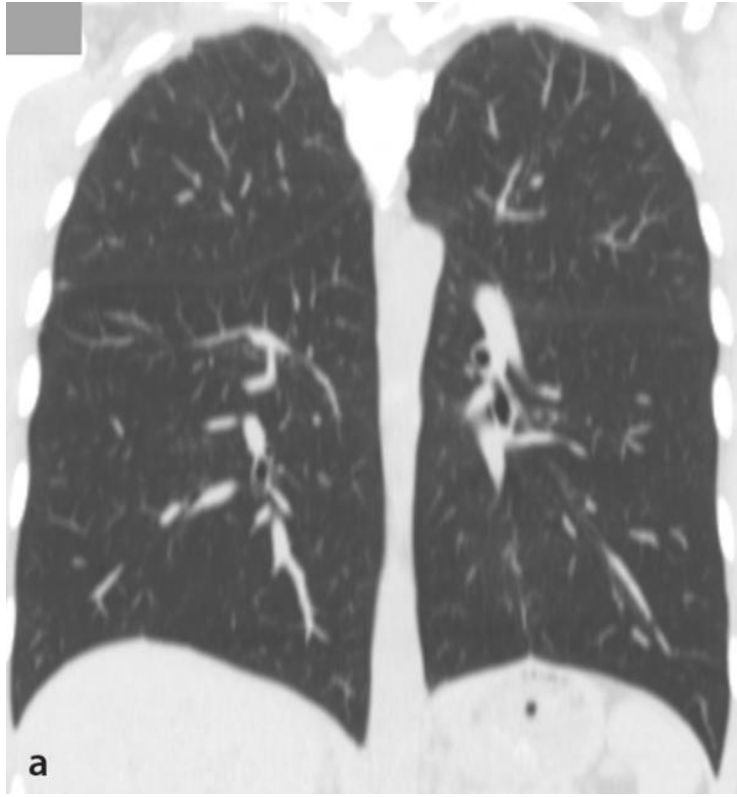
0-7.gün

## Eroin İnhalasyonuna Bağlı Eozinofilik Pnömoni

- İki haftadır giderek artan nefes darlığı, öksürük, ateş
- Fizik muayenesi oskültasyonda bilateral yaygın raller
- Periferik kanda eozinofilisi (%35.4- 4990/ mm<sup>3</sup>)
- Hastaya eroinin kesilmesi metiprednisolon 60 mg düşme şemasında başlandı




Tedaviden 1 ay sonraki kontrol PAAC grafisi



- Metastatik malign melanom tanılı 43 yaşında kadın hasta **pembrolizumab ile ilişkili eozinofilik pnömoni**
- Hastanın solunum semptomları yok
- Laboratuvar analizi, yüksek periferik eozinofil sayısı (857/mcL, normal aralık: <200/mcL)
- Sol üst lob BAL yüksek eozinofil (%59,3) ile yüksek hücre sayısı ( $1,9 \times 10^5$ /mL)
- Pembrolizumab kesildi ve eozinofilik pnömonisi için herhangi bir tedavi uygulanmadı

a-Tedaviden önce koronal toraks BT görüntüsü b-Bilateral, periferik buzlu cam alanları c-iki ay sonra BT;buzlu cam alanları regrese, milimetrik subplevral atelektazi

An anatomical illustration of the human lungs, showing the bronchial tree and pulmonary vasculature. The lungs are rendered in a light blue and green color scheme. The text "HIPERSENSITIVITE PNÖMONISI" is overlaid in the center in a bold, blue, sans-serif font.

# HIPERSENSITIVITE PNÖMONISI

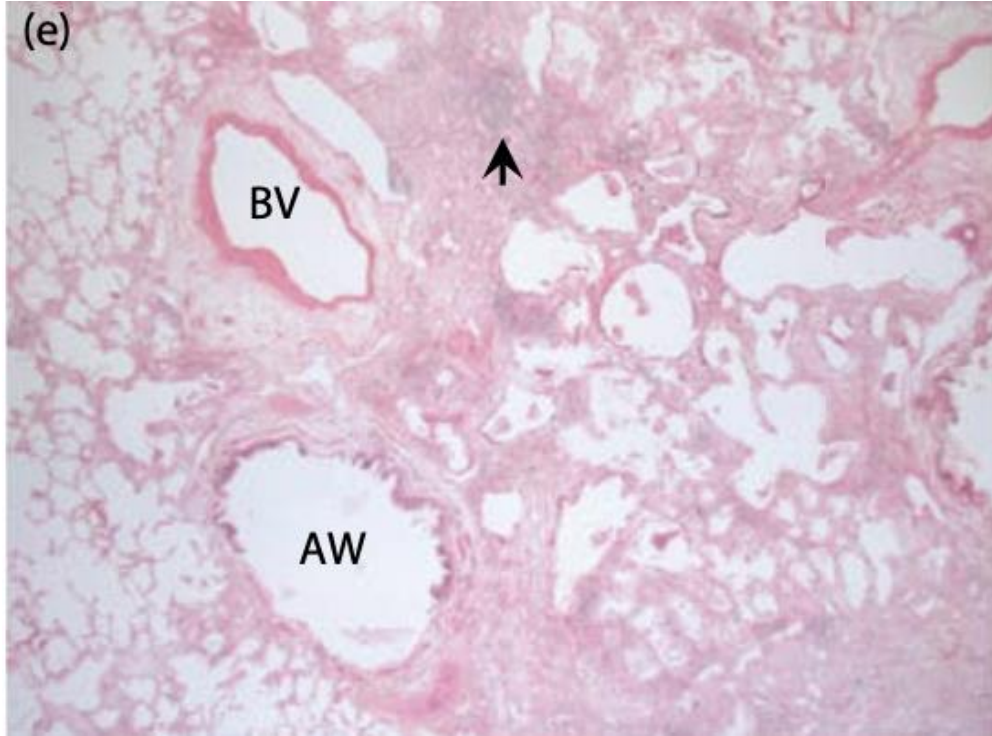
# Hipersensitivite Pnömonisi

- Farmakolojik bir ajan ve immun sistemin etkileşimi sonucu meydana gelir
- Klinik nonspesifik
- Toraks BT de yamalı tarzda veya diffüz buzlu cam alanları ve üst alanlarda daha fazla olan sınırları düzensiz sentrilobüler nodüller görülebilir
- SFT'de restriksiyon ve DLCO'da azalma mevcuttur

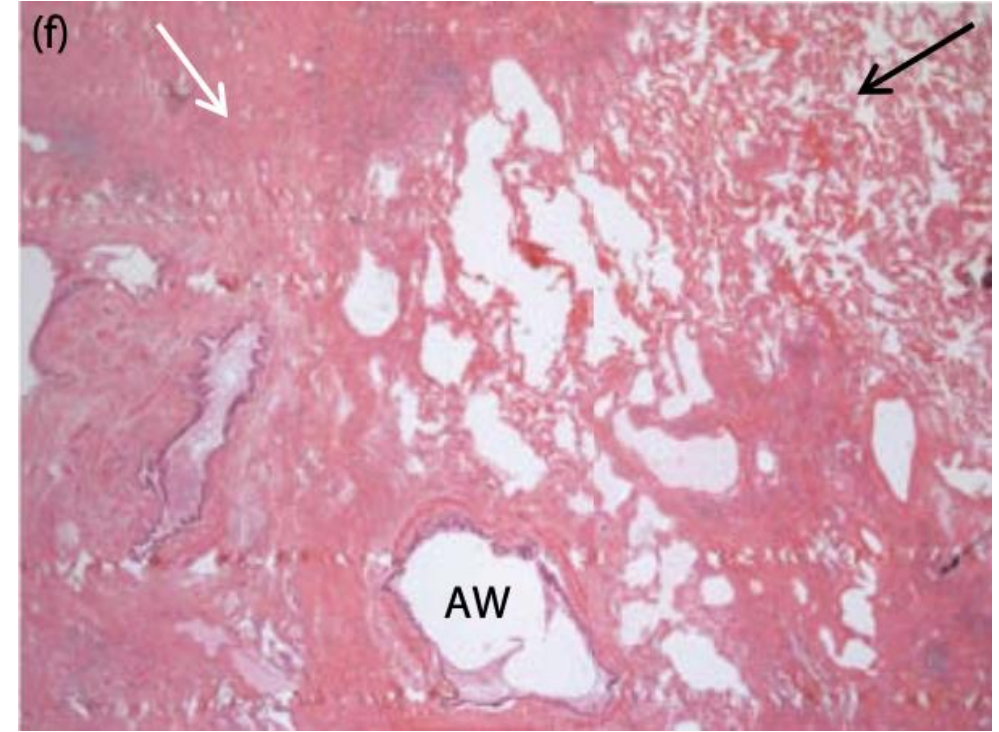
# Hipersensitivite Pnömonisi

- BAL altta yatan hastalığın akciğer tutulumu veya fırsatçı enfeksiyonların ayırıcı tanısında yararlıdır
- BAL'da lenfosit hakimiyeti vardır ve CD4/CD8 oranı düşüktür
- Histolojik olarak lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltrasyonu ve dev hücrelerin eşlik ettiği interstisyel non kazeifiye granülomlar görülebilir
- Erken tanı konulur ve sorumlu ilaç kesilirse prognoz genellikle iyi seyirlidir. Ağır klinik tablolarda kortikosteroid tedavisi verilmelidir

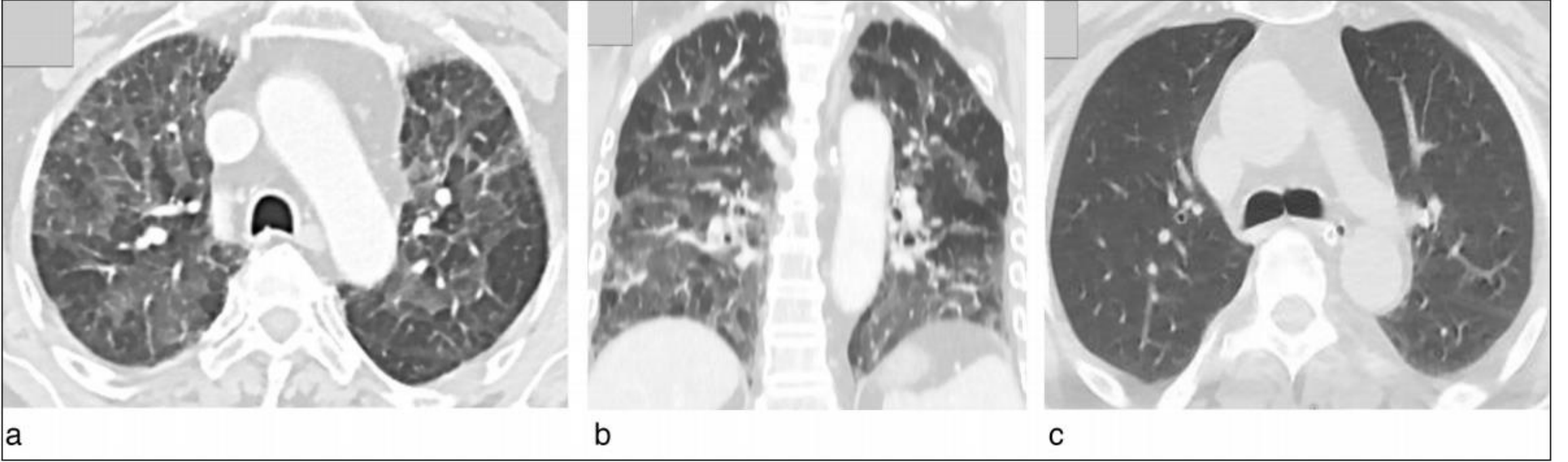
# Hipersensitivite Pnömonisi



Sentrilobüler fibrozis ve lenfositik hücre infiltrasyonu



Fibrotik (beyaz ok) ve nonfibrotik(siyah ok) akciğer alanlarıyla birlikte yamalı fibrozisi göstermektedir



- Metastatik renal hücreli karsinomu olan 59 yaşında bir erkekte **nivolumab ile ilişkili hipersensitivite pnömonisi paterni**
- Nivolumab başlandıktan 3 ay sonra toraks BT
- Semptomları hafif olduğu için nivolumab kesilmiş ve ek tedavi verilmemiş

NONKARDİYOJENİK PULMONER  
ÖDEM  
DİFFÜZ ALVEOLAR HASAR  
ARDS



# Nonkardiyojenik Pulmoner Ödem/Diffüz Alveolar Hasar/ARDS

- Alveolar hastalık,
- nonkardiyojenik pulmoner ödem,
- yaygın alveolar hasar(DAD) veya
- akut respiratuar distres sendromu(ARDS) şeklinde ortaya çıkar

# Nonkardiyojenik Pulmoner Ödem

- Sol kalp yetmezliği olmadan gelişen nefes darlığı, radyolojik olarak bilateral alveoler infiltrasyonlar ve hipoksemi ile karakterizedir
- **Non kardiyojenik akciğer ödemi yapabilecek ilaçlar**
  - opiatlar,
  - kalsiyum kanal blokerleri(nifedipin),
  - diüretikler(hidroklorotiyazid, asetazolamid),
  - intravenöz ve inhale pulmoner vazodilatörler(epoprostenol, nitrik oksit),
  - metotreksat,
  - kontrast maddeler

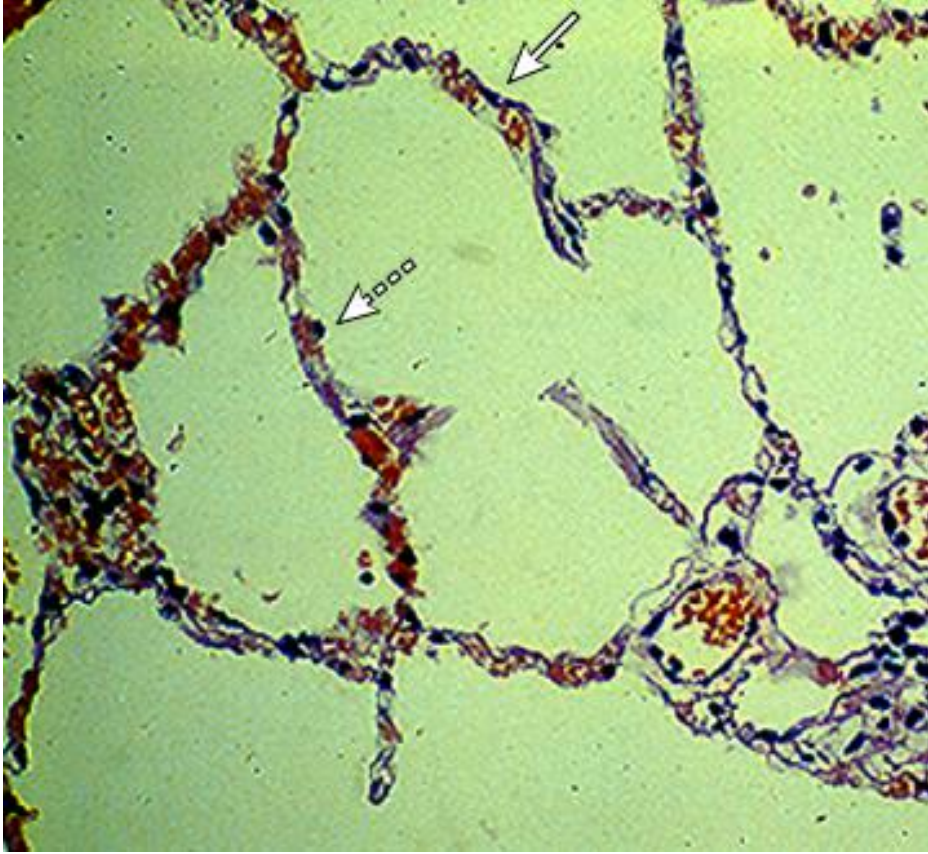
# Nonkardiyojenik Pulmoner Ödem

- Artmış Nonkardiyojenik pulmoner ödem riski
  - kronik aspirin alımı,
  - ileri yaş,
  - sigara öyküsü,
  - nörolojik hastalık ve
  - proteinüri ile ilişkilidir
- Toraks BT görüntülemesinde yaygın buzlu cam atenüasyonu görülebilir

# Diffüz Alveolar Hasar/ARDS

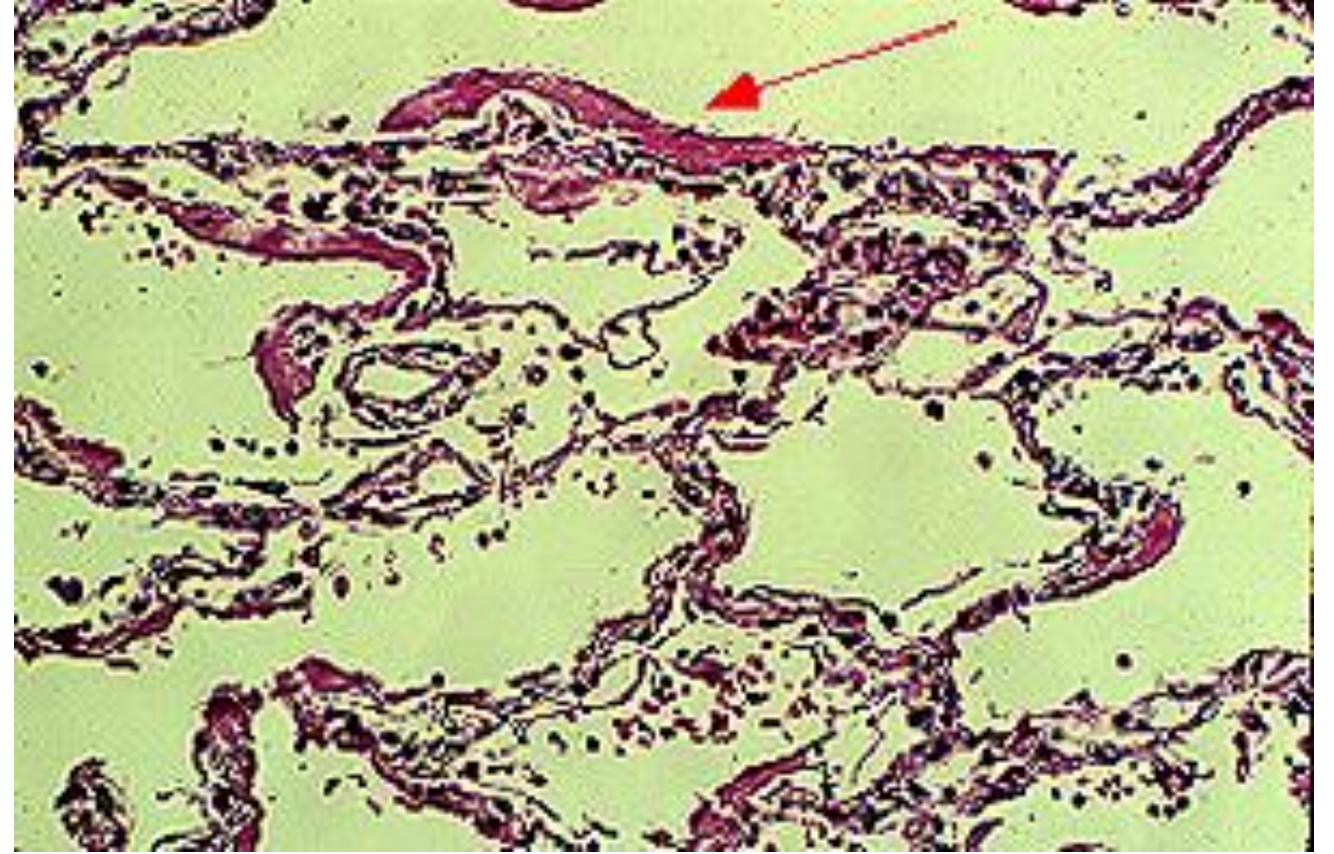
- Yaygın alveolar hasar(DAD) ile ilişkilendirilen en yaygın ilaçlar
  - amiodaron,
  - metotreksat,
  - infliksimab,
  - nitrofurantoin ve
  - birçok kemoterapötik ajandır

# Diffüz Alveolar Hasar ARDS



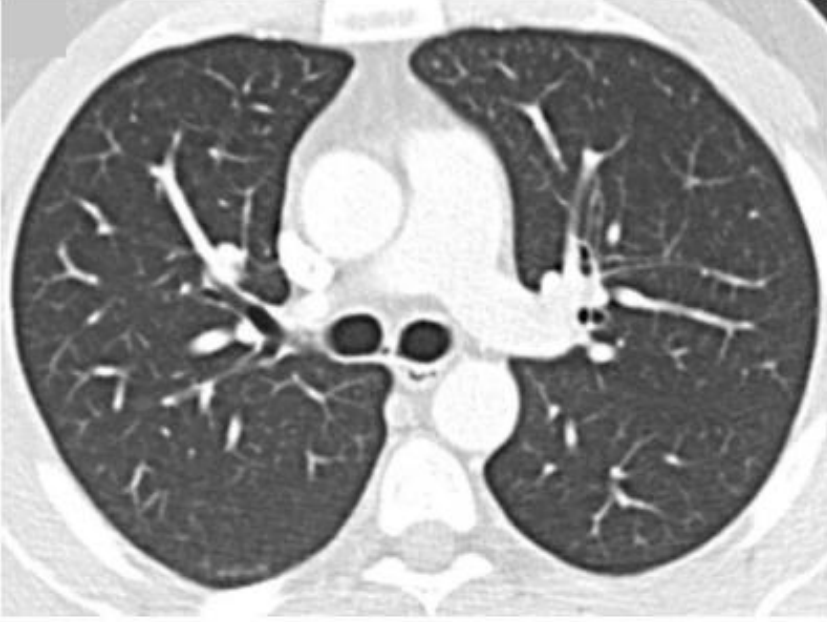
Fotomikrografta normal akciğer

- Düz ok tip 1 pnömosit
- Kesikli ok tip 2 pnömosit



Erken yaygın alveolar hasar

- Fotomikrografta minimal alveolar septal kalınlaşma, pnömositlerde hiperplazi ve eozinofilik hiyalin membranlar

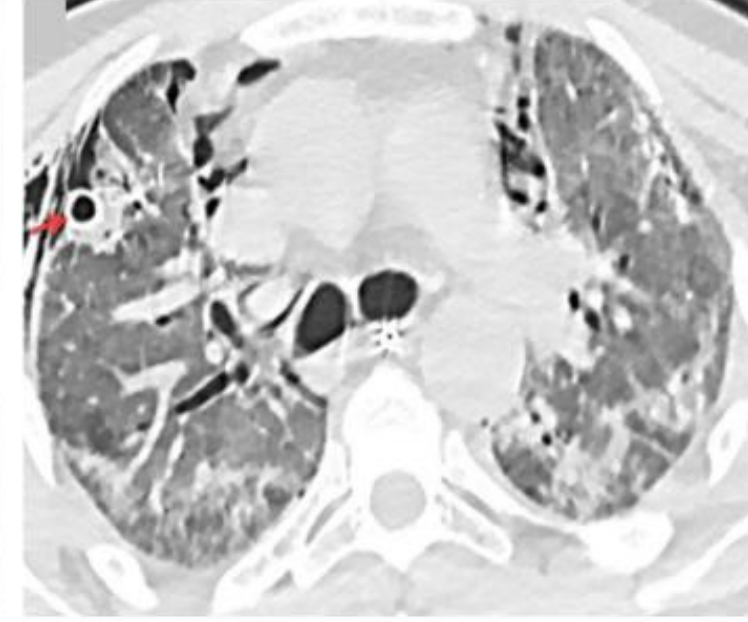


a



b

Tedaviden üç hafta sonra OP paterni



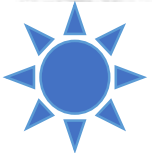
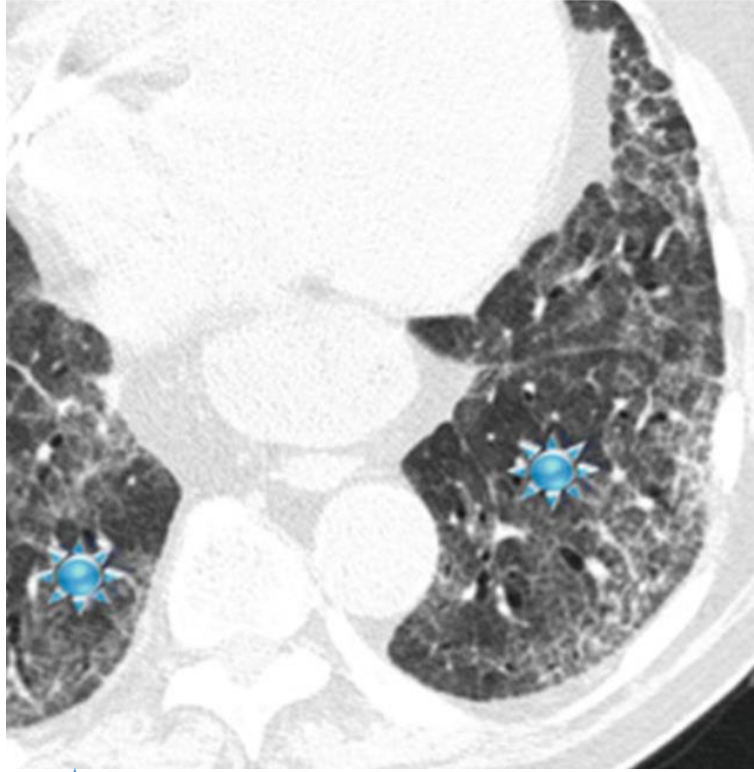
c

Entübasyonun 2.günü Px,DAD

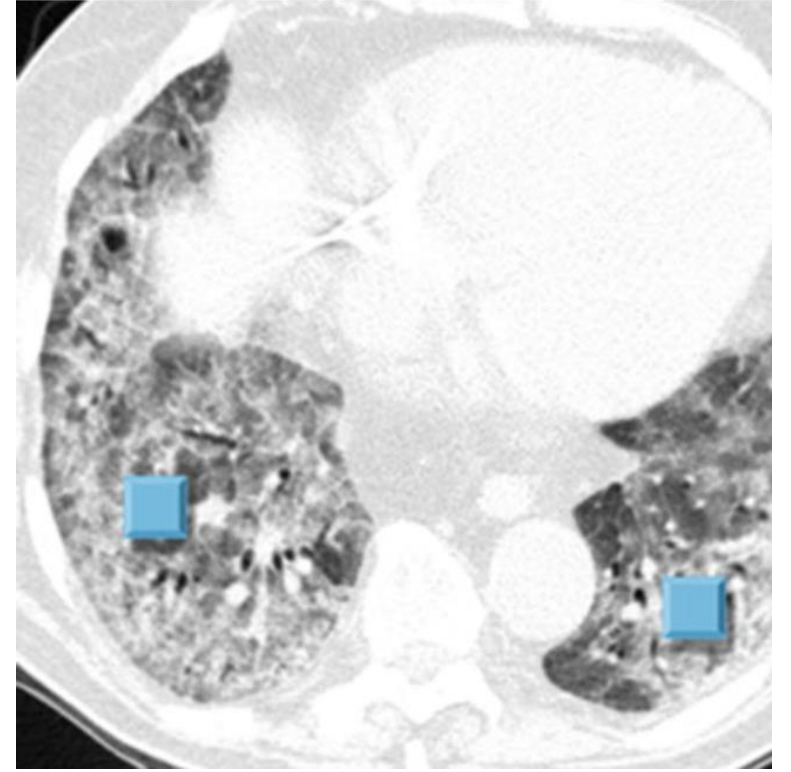
- Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 42 yaşındaki erkek hastada Erlotinib ile ilişkili yaygın alveolar hasar (DAD) paterni



Organize Pnömoni



NSIP



Diffüz Alveolar Hasar(DAD)

### Amiodaron ilişkili akciğer hasarı

- Refrakter taşiaritmi tedavisinde kullanılan tri-iyotlu bir ilaçtır
- Akciğerde, büyük ölçüde makrofajlar ve tip 2 pnömositlerde birikir
- Yarı ömrü uzundur

A detailed microscopic illustration of lung tissue, showing alveolar sacs and a network of blood vessels. The illustration is rendered in a light red and white color scheme, with a semi-transparent effect. The alveoli are depicted as small, rounded sacs with thin walls, and the blood vessels are shown as larger, more complex structures with internal branching. The overall appearance is that of a dense, interconnected network of lung tissue.

**DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ**

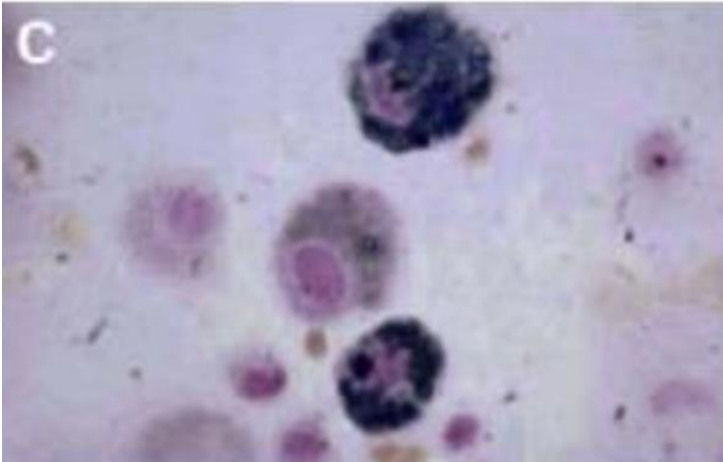
**VASKÜLİT**



# Diffüz Alveolar Hemoraji/Vaskülit

- İlaça bağlı diffüz alveolar hemoraji (DAH), nadiren bildirilmektedir
- Açıklanamayan buzlu cam infiltratları veya konsolidasyonu olan ve aneminin eşlik ettiği hastalarda DAH'dan şüphelenilmelidir
- Tanı için hemoptizi gerekli değildir ve DAH'lı hastaların üçte biri kadarında olmayabilir
- İlaça bağlı DAH sınıflandırması histopatolojik bulgulara dayanır. Kapillarit, ilaca bağlı hafif kanama ve ARDS'deki histopatolojik bulgu olan DAD'yi içerir

# Diffüz Alveolar Hemoraji/Vaskülit



- Ardışık BAL sıvıları giderek daha kanlı
- Hemosiderin yüklü makrofajların oranı; total makrofajların sayısının >%20

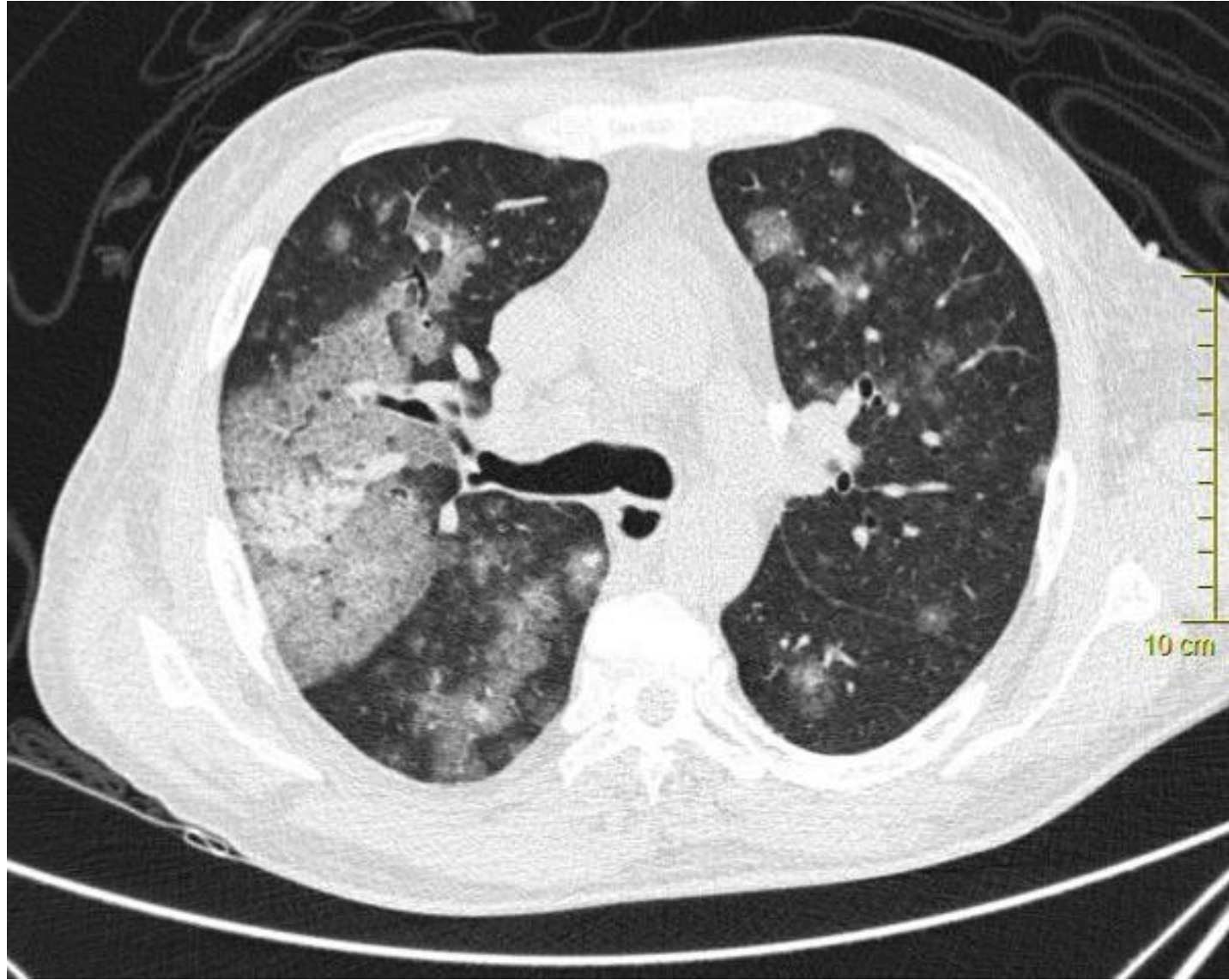
Siderofaj	Katsayı x Yüzde
	Tip 1 1 x ...
	Tip 2 2 x ...
	Tip 3 3 x ...
	Tip 4 4 x ...

**Golde-Skoru = Toplam**

Capron, 2002. *Ann Pathol.* 222: 782-8.

**Perls Prussian Mavisi**  
**BAL'da Hemosiderin yüklü makrofajlar (Siderofaj)**

Golde skoru >100 (0-400)



Diffüz alveolar hemoraji



# HAVA YOLU TUTULUMU

# Hava Yolu Tutulumu

## Öksürük

- Genellikle kuru vasıftadır
- Astımlı bireylerde ilaca bağlı öksürük daha sık görülür
- Öksürüğe en sık neden olan ilaçların başında anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri gelmektedir
- ACE inhibitörleri ile öksürük görülme sıklığı %5-35 olarak bildirilmektedir

# Hava Yolu Tutulumu

## Öksürük

- ACE inhibitörleri sonrası öksürüğün tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte bradikinin, prostaglandin gibi mediatörlerin metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir
- Genellikle ilaç alımını takiben birkaç hafta içinde görülebilir aylar, yıllar sonra da görülebilir
- İlacın kesilmesiyle genelde bir ay içerisinde şikayet ortadan kalkabilir
- Asetil salisilik asit, beta-bloker, asetilsistein, beklometozan, pentamidinin, sülfanamid gibi ilaçlarda öksürüğe neden olabilir

# Hava Yolu Tutulumu

## Bronkospazm

- İlaçlar tarafından tetiklenen bronkospazm, altta yatan astım,atopi veya bronşiyal hiperreaktivitesi olan kişilerde daha yaygındır
- Bu reaksiyonlar kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır
- Bazı ilaçlara karşı reaksiyonlara ailesel yatkınlık olduğu görülebilmektedir

# Hava Yolu Tutulumu

## Aspirine Bağlı Astım

- NSAİİ'lar araşidonik asiti prostaglandin, prostasiklin ve tromboksana metabolize eden siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eder
- Artan lökotrienler
  - inflamasyona,
  - mukus sekresyonuna,
  - bronkokonstrüksiyona,
  - vasküler geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır
- Astımlı bireylerde %10
- Samter Triadı
  - Aspirin duyarlılığı
  - Astım
  - Nazal polip varlığı
- Alternatif ağrı kesici olarak selektif COX2 inhibitörü NSAİİ ler
  - Celecoxib
  - Nimeslulid
  - Meloxicam kullanılabilir





A stylized illustration of human lungs, rendered in a colorful, low-poly geometric style. The colors transition from warm tones like orange and yellow at the top to cooler tones like purple and blue at the bottom. The trachea is depicted as a central vertical column. The text "PULMONER HİPERTANSİYON" is overlaid in the center in a bold, blue, sans-serif font.

# PULMONER HİPERTANSİYON

# Pulmoner Hipertansiyon

- Pulmoner hipertansiyon, ilaç tedavisinin nispeten seyrek görülen bir komplikasyonudur
- Bazı ilaçlar pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferasyon ve fibrozis, adventisyal kalınlaşma ve kompleks lezyonlar oluşturarak PH'ye neden olur
- Literatürde yaklaşık 36 ilacın PH ile ilişkili olduğu raporlanmıştır
- Altıncı Dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda ilaçlara bağlı gelişen PAH'ta ilaçlar kesin ve olası olarak iki sınıfa ayrılmıştır

## Pulmoner Hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri(2018)

### KESİN

- Aminoreks
- Fenfluramin
- Benfluoreks
- Metamfetaminler
- Deksfenfluramin
- Dasatinib
- Toksik kolza yağı

### OLASI

- Kokain
- Amfetaminler
- Fenilpropanolamin
- L-triptofan
- Sarı kantaron
- İnterferon  $\alpha$  ve  $\beta$
- Alkilleyici ajanlar, Bosutinib
- Leflunomid, İndirubin

# MALİGNİTE İÇİN SİSTEMİK TEDAVİLERE BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ

# Malignite İçin Sistemik Tedavilere Bağlı Akciğer Toksisitesi

## KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

Sitotoksik antibiyotikler(bleomisin,mitomisin-c)

Alkilleyici ajanlar(Siklofosfomid,busulfan,prokarbazin)

Nitrozüreler(Karmustin,Lomustin)

Antimetabolitler(Metotreksat,sitozin arabinozid,fludurabin,gemsitabin)

Diğer kemoterapötik ajanlar(paklitaksel,dosetaksel,vinka alkaloidleri,All-trans retinoik asit)

Moleküler Hedefli Ajanlar;Tirozin Kinaz İnhibitörleri(Erlotinib,osimertinib,imatinib,dasatinib,crizotinib...)

Monoklonal Antikorlar(Bevacizumab,Cetuximab)

İmmünoterapi(Checkpoint inhibitörleri;pembrolizumab,nivolumab,ipulimumab)

# Malignite İçin Sistemik Tedavilere Bağlı Akciğer Toksisitesi

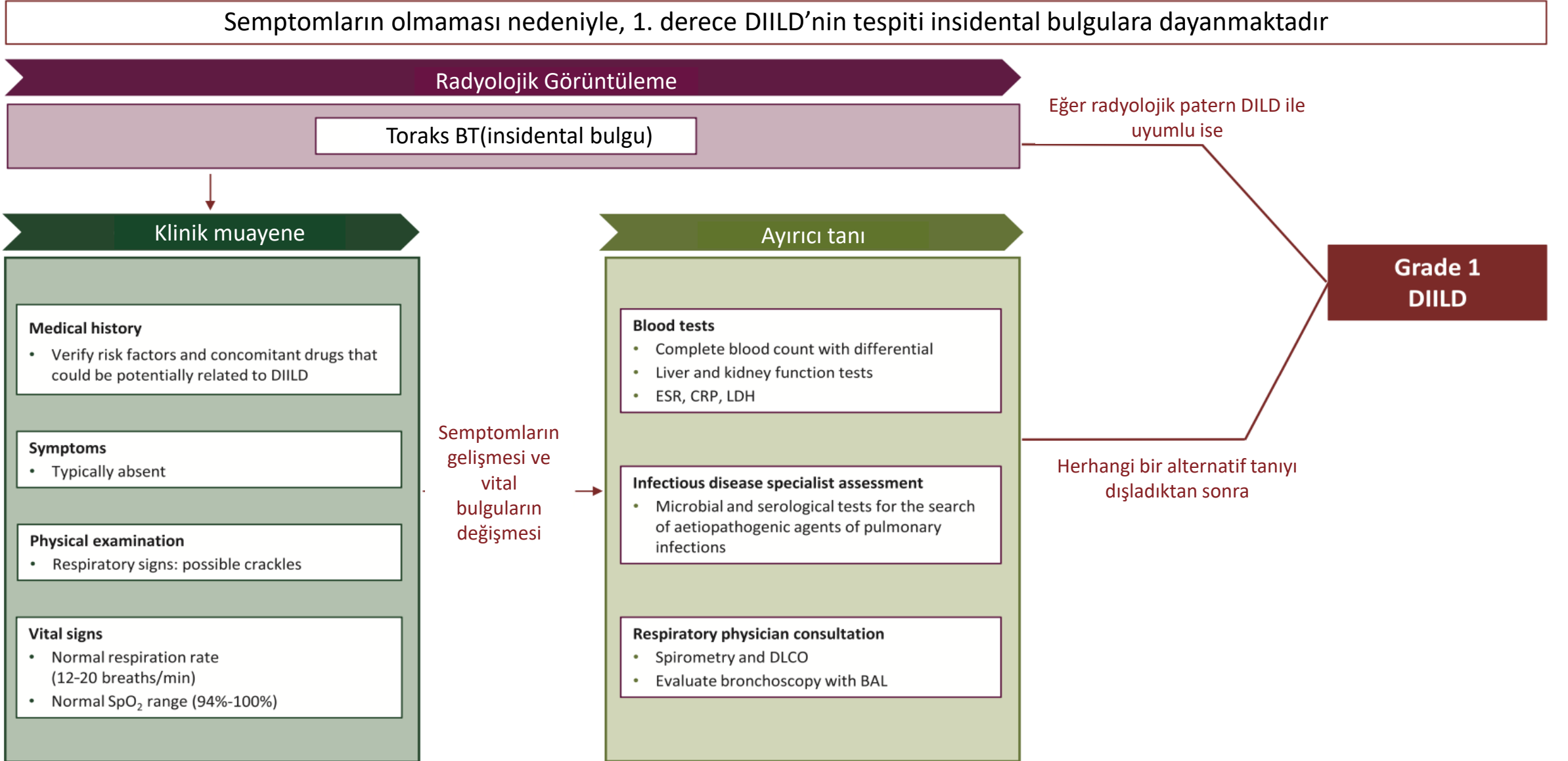
- Tedavi çok ilaçlı rejimler halinde KT, radyasyon tedavisi, kemik iliği transplantasyonu veya kök hücre transplantasyonu gibi diğer modalitelerle birlikte verilebilir
- Kemoterapi gören hastalar malignitenin kendisinden ya da tedavilerinin mielosupresif veya immünolojik etkilerinden dolayđ sıklıkla immün sistemi baskılanmış durumdadır
- Bu hastalar, radyografik olarak tedavi toksisitesinden ayırt edilemeyen hem olağan hem de fırsat enfeksiyonlara karřđ duyarlıdır

# Malignite İçin Sistemik Tedavilere Bağlı Akciğer Toksisitesi

- Malignitelerin kendileri ilaca bağlı akciğer hastalığını taklit edebilir. Bu durum özellikle lenfanjitik tümör yayılımı veya akciğer parankimine ya da plevraya metastaz durumlarında görülmektedir
- Bazı ilaçlardan kaynaklanan toksisite kümülatif doz seviyeleri ile iliğkili görünmektedir. Toksisite, dğk toplam dozda bile advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir

**A**

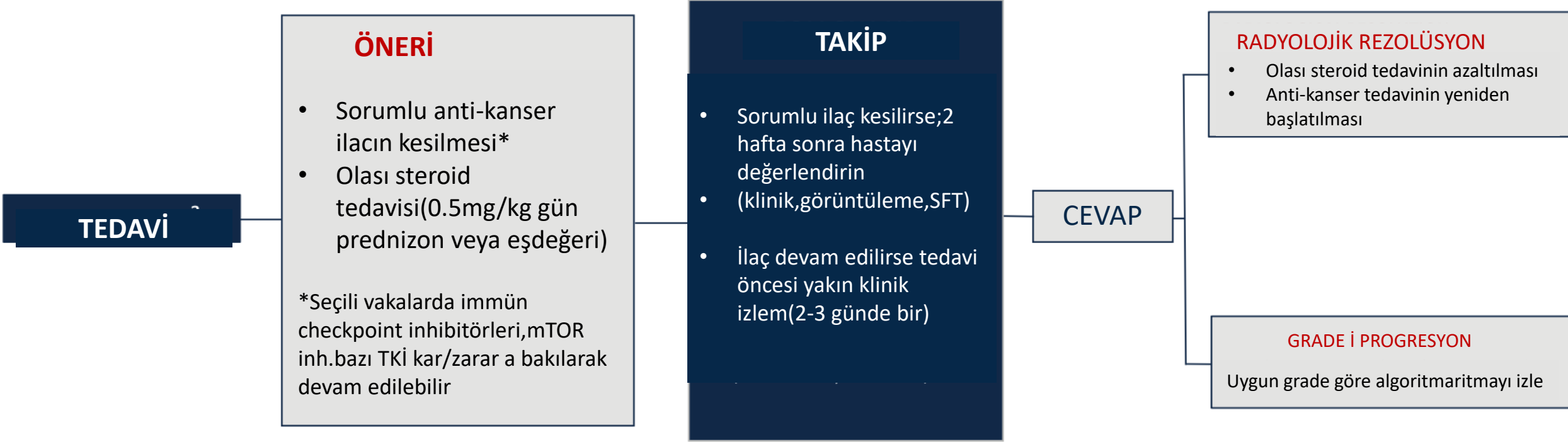
## Grade 1(hafif) DIILD tanımı: Yalnızca radyografik bulguları olan asemptomatik hasta





**B**

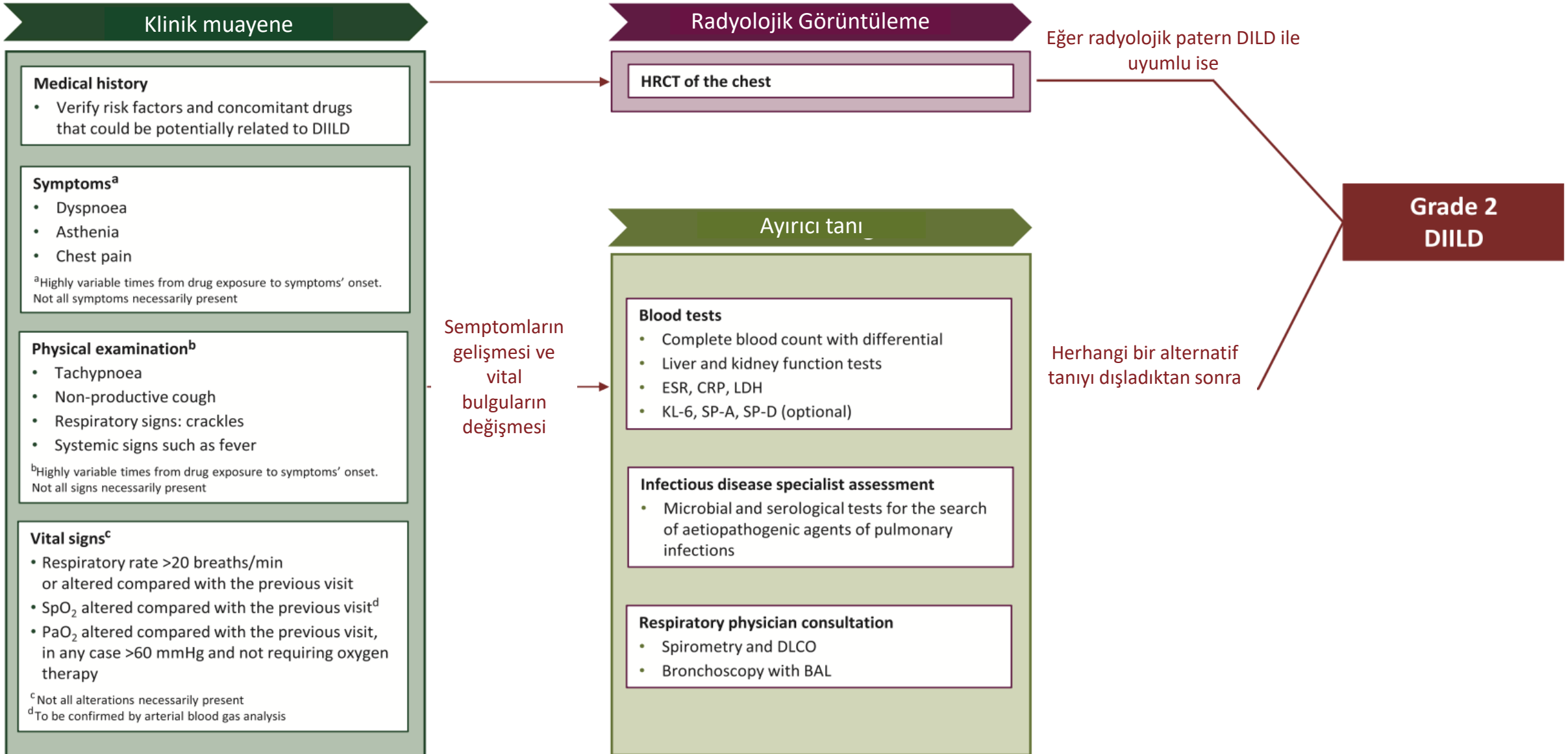
Grade 1(hafif) ilaç ilişkili İAH tanımı: Yalnızca radyografik bulguları olan asemptomatik hasta



TERAPÖTİK SÜRECİN HER AŞAMASINDA MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRME DEVAM ETMELİDİR

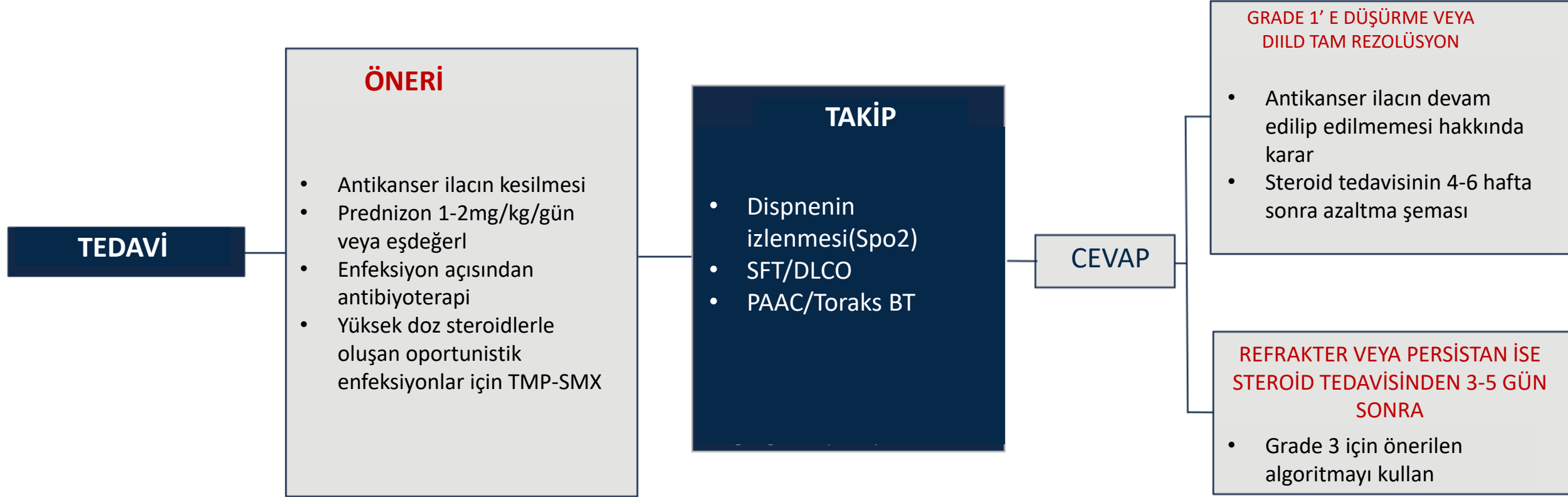
**A**

## Grade 2(orta) ilaç ilişkili İAH tanımı:Hastanın yaşam kalitesini bozmayan hafif solunum semptomları



**B**

Grade 2(orta) ilaç ilişkili İAH tanımı:Hastanın yaşam kalitesini bozmayan hafif solunum semptomları

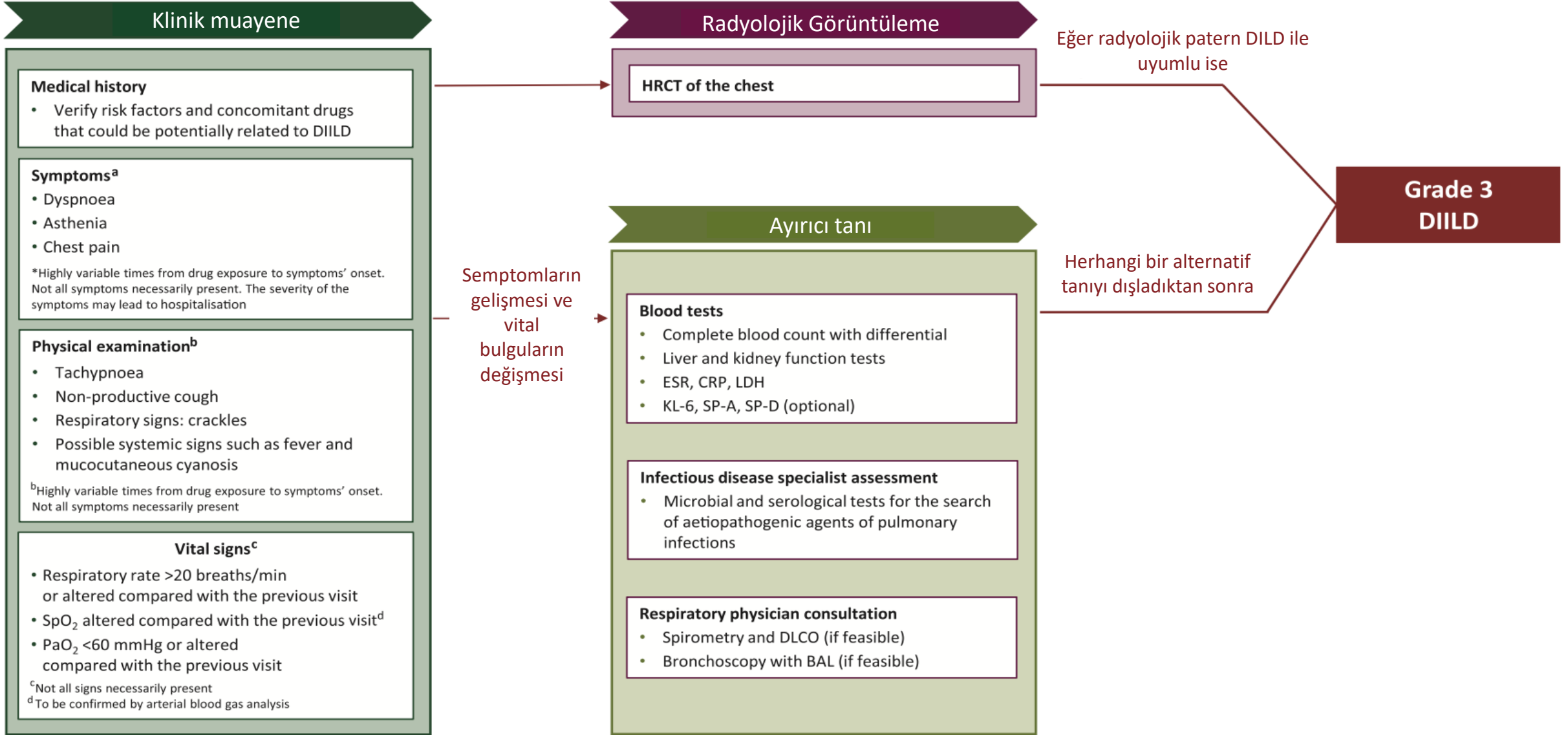


TERAPÖTİK SÜRECİN HER AŞAMASINDA MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRME DEVAM ETMELİDİR

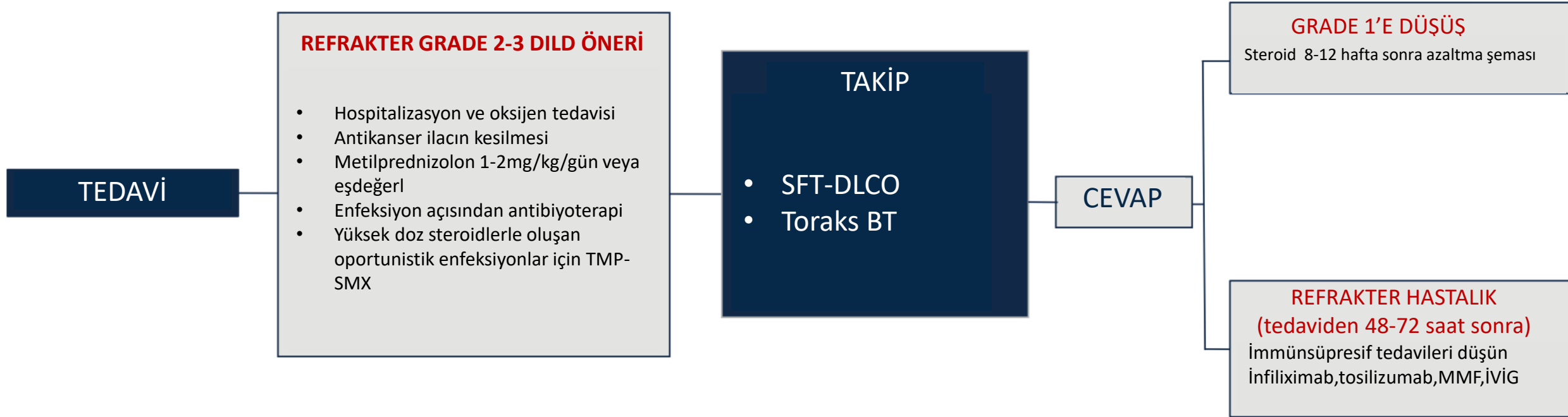
<sup>e</sup>The completion of all diagnostic procedures (3A) is not necessary to start treatment, especially in the case of clinical deterioration

**A**

Grade 3(şiddetli) ilaç ilişkili İAH tanımı: Radyolojik bulguların şiddetinden bağımsız olarak hastanın yaşam kalitesinin kötüleşmesi, yaşam aktivitelerinin kısıtlanmasına yol açan oksijen tedavisine ihtiyaç duyulan semptomlar



## GRADE 3 DIILD HASTA HASTANEYE YATIRILMALIDIR

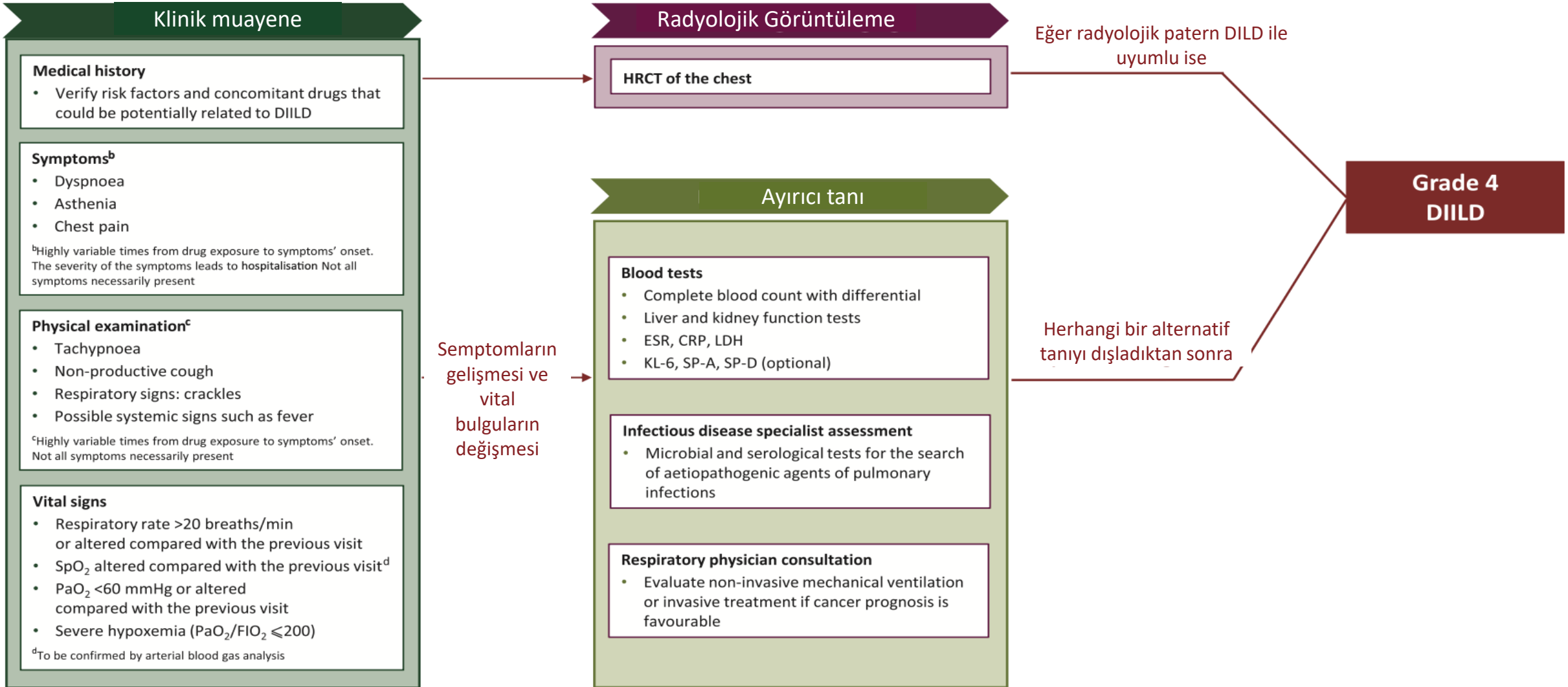


TERAPÖTİK SÜRECİN HER AŞAMASINDA MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRME DEVAM ETMELİDİR

<sup>c</sup>The completion of all diagnostic procedures (4A) is not necessary to start treatment

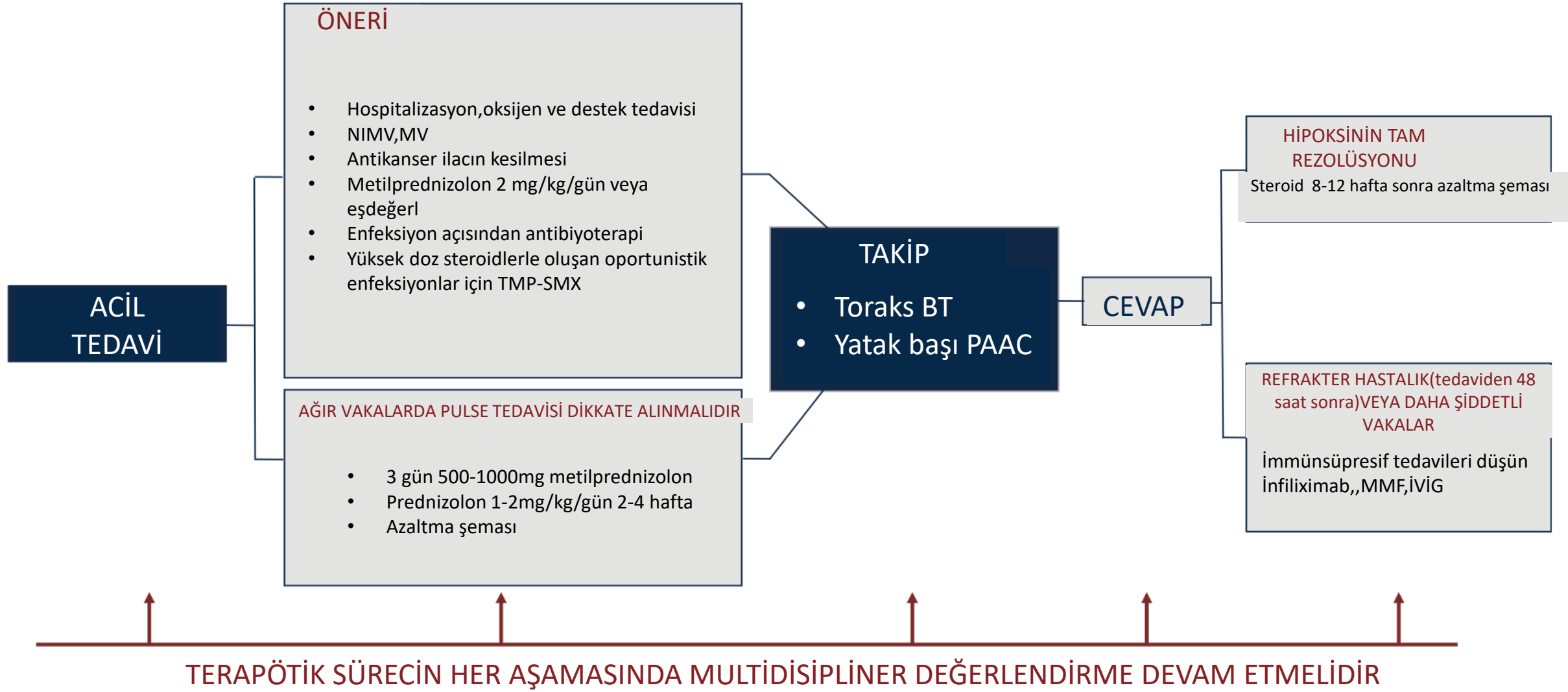
**A**

# Grade 4(çok şiddetli) ilaç ilişkili İAH tanımı:Hastanın hastaneye yatırılmasına ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmasına yol açan şiddetli semptomlar



<sup>a</sup>Any need for mechanical ventilation must be assessed taking into account the patient's baseline prognosis

**B** Grade 4(çok şiddetli) ilaç ilişkili İAH tanımı:Hastanın hastaneye yatırılmasına ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmasına yol açan şiddetli semptomlar



<sup>f</sup>The completion of all diagnostic procedures (5A) should not be waited before starting treatment



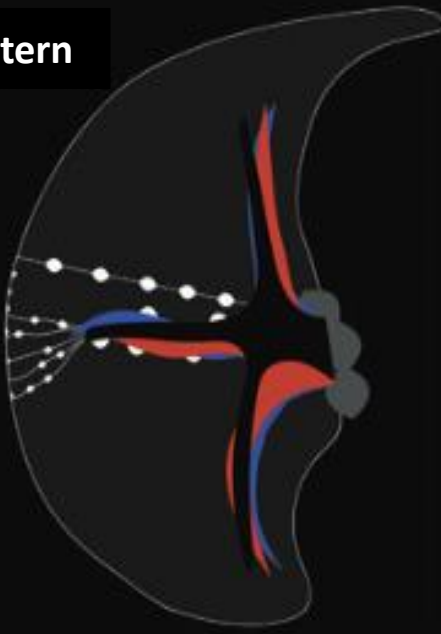
# RADYOLOJİ



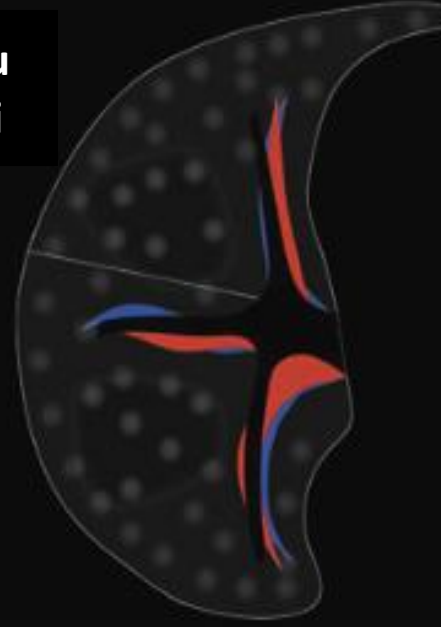
## 6. Radyoloji

- Radyolojik değerlendirmede ilk başvurulacak yöntem akciğer grafisi olmakla beraber tanıda yeri sınırlıdır
- BT akciğer grafisine göre radyolojik anormallikleri göstermede daha duyarlıdır
- Yapılan bir çalışmada İBAH hastalarının tümünde YÇBT ile anormal bulgular saptanırken akciğer grafisinde %74 hastada anormallik saptanmıştır
- Bir ilacın oluşturduğu radyolojik patern birden fazla olabildiği ve aynı radyolojik patern birçok ilaçla görülebildiği için YÇBT'de saptanan bulgular non spesifiktir. Ayrıca benzer bulgular akciğer enfeksiyonları ve bağ dokusu hastalığı gibi başka nedenlerle de görülebilmektedir

### Sarkoid benzeri patern

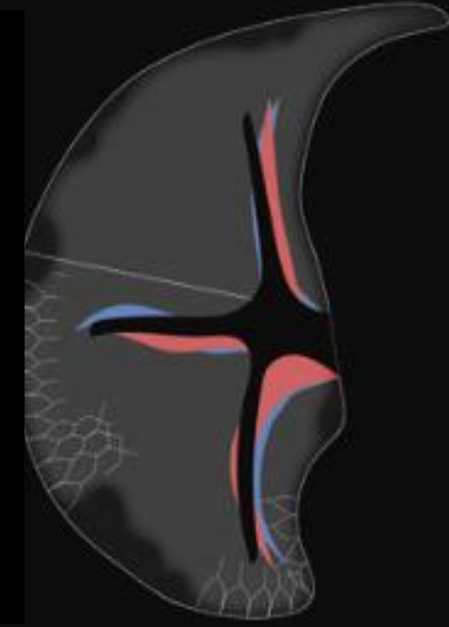


### Sentrilobüler buzlu cam nodül paterni



### Diffüz buzlu cam paterni

- Hemoraji
- DAD
- AEP
- OP



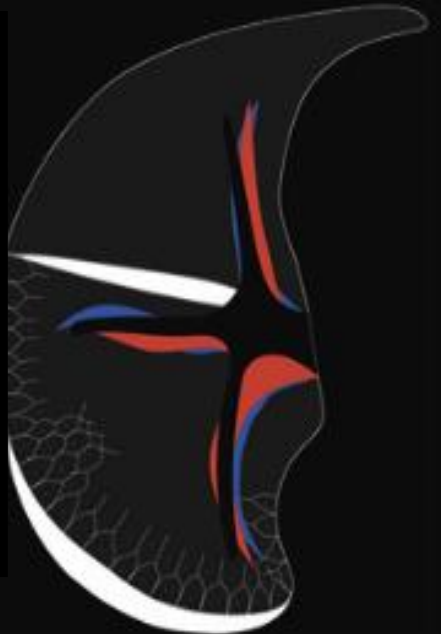
A

B

C

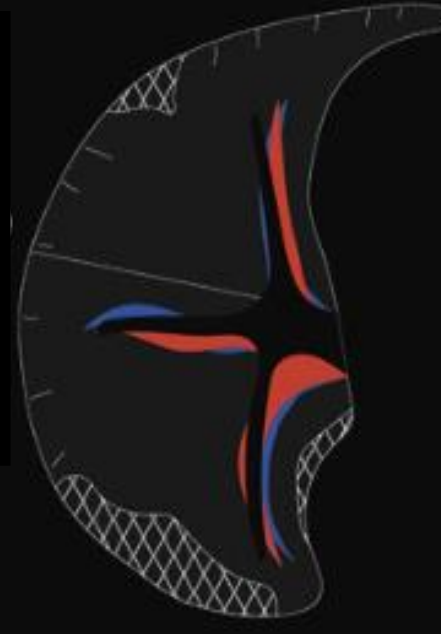
### Lineer patern

- İnterstisyel pulmoner ödem
- Erken evre TRALI
- AEP
- Pulmoner venoklüziv hastalık



### Fibrotik patern

- UIP
- NSIP



### Organize pnömoni paterni

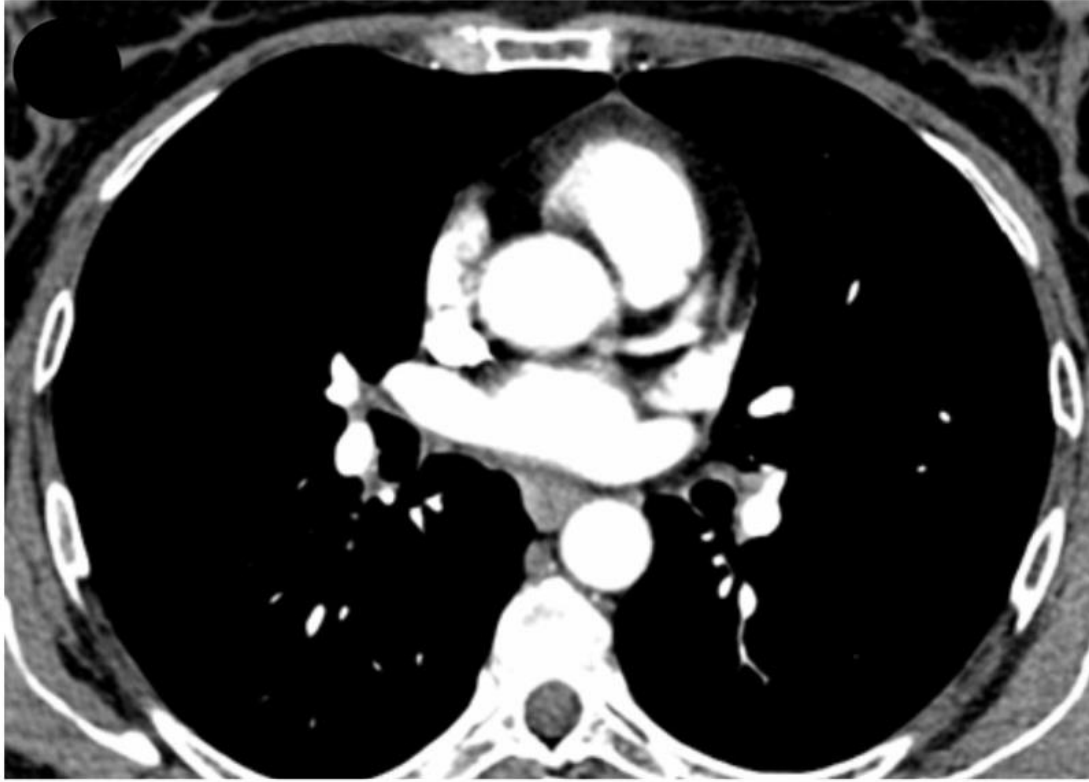
- OP
- KEP



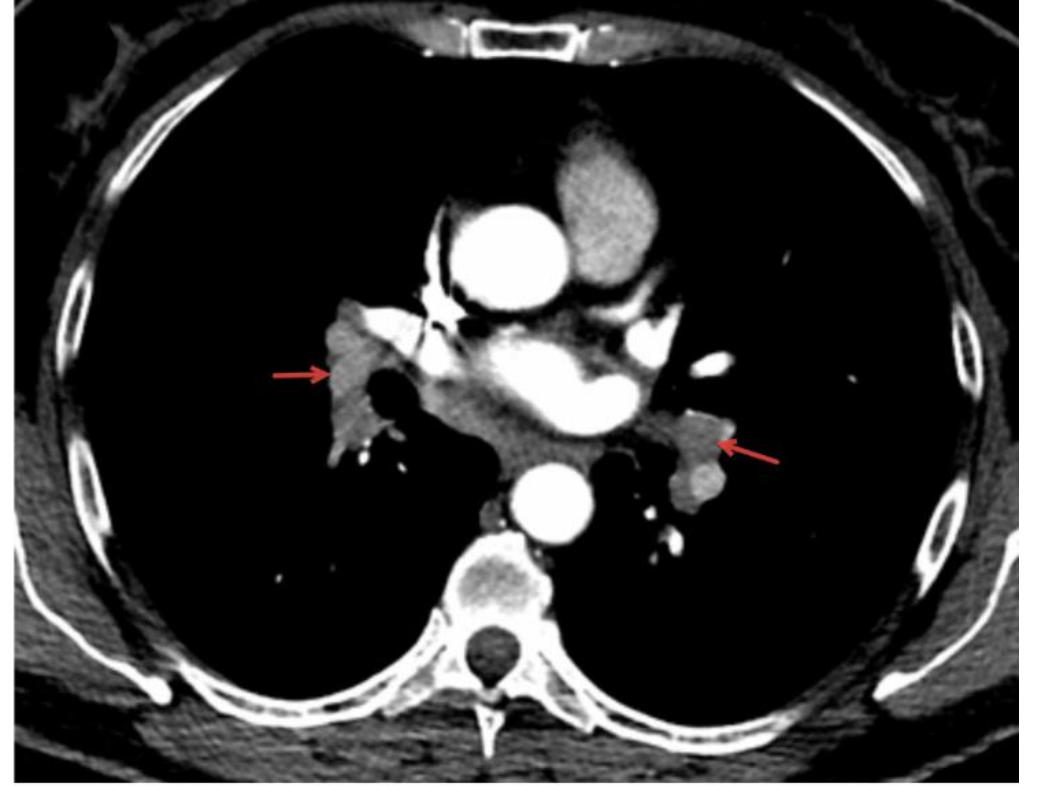
D

E

F

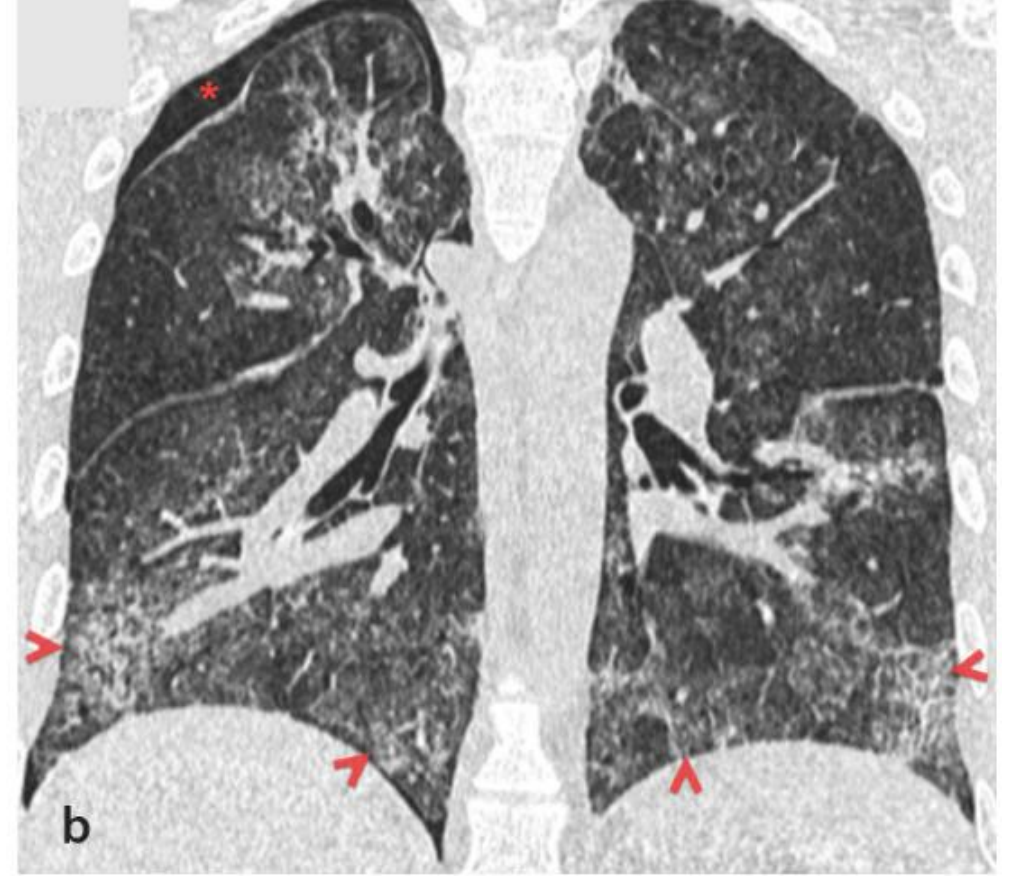
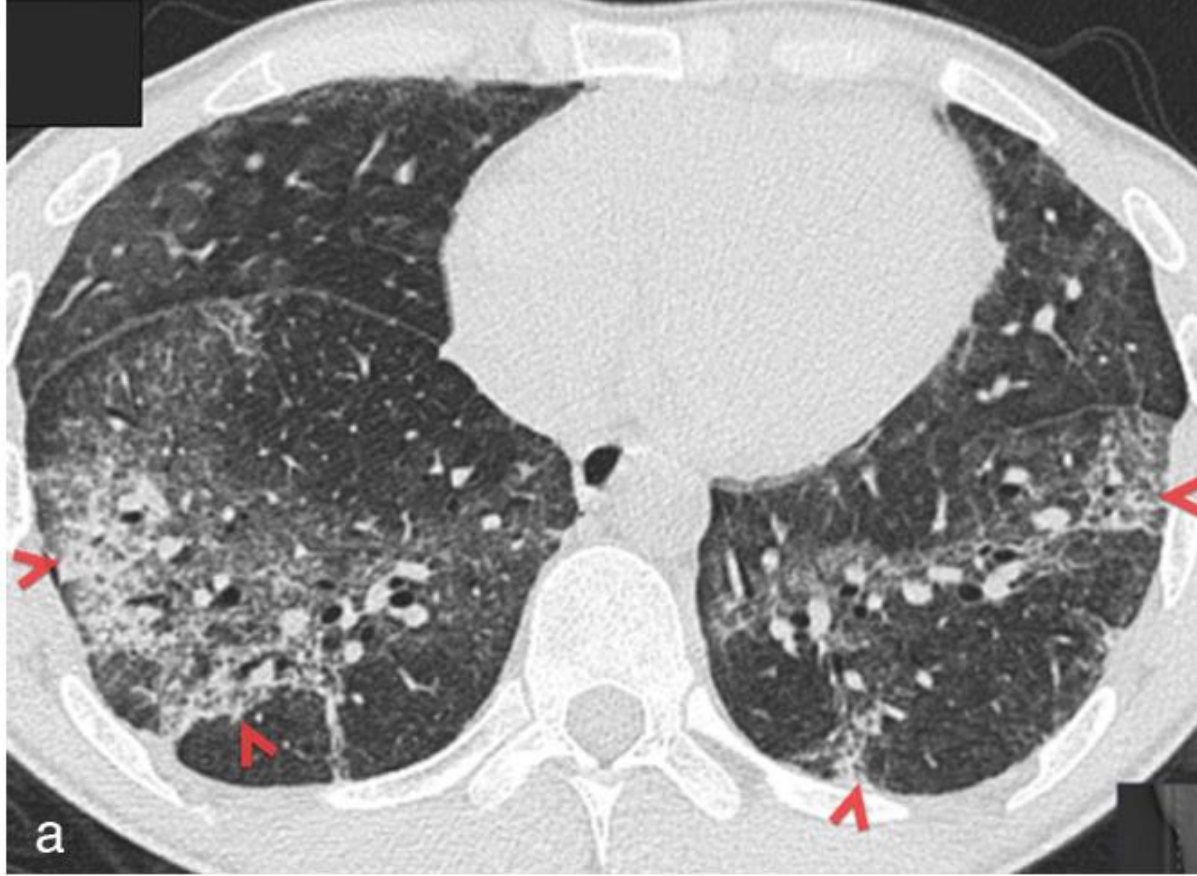


a



b

- Metastatik malign melanom tanılı 41 yaşında bir kadın hastada **ipilimumab ile ilişkili sarkoid benzeri granülomatoz**
- İpilimumab tedavisinin başlamasından altı ay sonra elde edilen kontrastlı toraks BT de yeni bilateral simetrik hiler lenfadenopatiler görülmektedir
- Metastaz şüphesi için lenf nodu biyopsisi yapıldı ve histopatolojik olarak non-kazefiyeye granülomatöz reaksiyon olarak sonuçlandı



- Testis germ-hücre tümörü olan 29 yaşında erkek hasta **bleomisin ile ilişkili NSIP paterni**
- Kemoterapinin başlamasından üç ay sonra çekilen toraks BT görüntüleri

## 7. Bronkoskopi ve biyopsi

- İBAH'da BAL bulguları spesifik değildir
- Artmış lenfosit, nötrofil ve eozinofil düzeyi saptanabilir.
- Bu bulgular çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz akciğer hastalıklarında da görülebilir
- BAL İBAH tanısında başta enfeksiyon olmak üzere diğer nedenlerin dışlanmasında faydalıdır
- BAL'da alveoler makrofajlarda serbest köpüksü intrasitoplazmik değişikliklerin görülmesi **amiodarona** bağlı pulmoner toksisite için anlamlıdır

# TEDAVİ

- Tedavi yaklaşımında asıl amaç ilaç kullanımına bağlı gelişen enflamatuvar yanıtı baskılamak ve fibrozis gelişmesini önlemektir
- İBAH'da tedavide ilk yaklaşım **SORUMLU OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN AJANIN KESİLMESİDİR**
- İlaç kullanımına bağlı gelişen akut klinik tablolar genellikle ilacın kesilmesini takiben 24-48 saat sonra kaybolurken daha sinsi seyreden ve daha uzun sürede ortaya çıkan klinik tablolarda iyileşme daha uzun sürmektedir

# TEDAVİ- KORTİKOSTEROİD'İN YERİ

- İBAH da klinik tablo başlangıçta şiddetliyse veya ilaç maruziyeti ortadan kalkmasına rağmen progresyon görülüyorsa **kortikosteroid tedavi** başlanması önerilir
- **OP, eozinofilik pnömoni ve HP** gibi bazı İBAH da, kortikosteroidlerin semptomların düzelmesini hızlandırabileceğine dair kanıtlar vardır
- **ilaç ilişkili eozinofilik pnömoni** genellikle ilaç kesilmesine ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir ancak sorumlu ajan yeniden başlanırsa veya kortikosteroid tedavi erken kesilirse relaps görülebilir

# TEDAVİ

- Kortikosteroid dozu genellikle 40-60mg/gün prednizolon şeklinde başlanır ve klinik yanıt alınanlarda doz kademeli azaltılarak 1-2 ay içerisinde kesilir
- Başlangıçta mekanik ventilatör gerektiren ağır solunum yetmezliği varlığında 3 gün süreyle 1gr/gün dozunda verilebilir
- Sorumlu ajan yerine alternatif bir tedavi varsa o tercih edilmelidir



# Amiodaron İlişkili Akciğer Hastalığında Tedavi

- Yağ dokusunda biriktiği ve yarılanma ömrü uzun olduğu için tedavi kesilse bile hastalık progresif seyredebilir
- Bu durumda kortikosteroid tedavisi 2-6 ay gibi daha uzun sürede verilir ve kademeli azaltılarak hastanın klinik durumu izlenir
- Doz azaltılması sırasında klinik tablo kötüleşirse doz yeniden arttırılmalıdır
- Yağ kütlesi fazla olan hastalarda tedavi 1 yıla uzatılabilir

# ATRA Sendromunda Tedavi

- Akut promyelositik lösemide kullanılan all-trans retinoik asitin (ATRA) neden olduğu ATRA sendromunda ilaç akut dönemde kesilmeli ve kortikosterid tedavisi başlanmalıdır
- Akut bulgular kaybolduğunda tedaviye yeniden başlanmalıdır
- ATRA sendromunda şiddetli solunum yetmezliği geliştiğinde ilaç tekrar verilmez

## İleri Derece Pulmoner Fibrozis Gelişen Olgularda Tedavi

- İleri derece pulmoner fibrozis gelişen olgularda kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Bu olgularda akciğer nakli düşünülmelidir
- **Oksijen desteğine** rağmen hipoksemik seyreden veya hiperkarbik solunum yetmezliği gelişen hastalarda **NIMV/mekanik ventilasyon** uygulaması yapılmalıdır
- İBAH'ı olan birçok hasta immunsupresif ajanlarla tedavi edildiği için enfeksiyon gelişimi açısından risk altındadır. Bu yüzden bu hastalar **pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı** ile aşılanmalıdır

# PROGNOZ

- İBAH'da prognoz sorumlu ilaca ve altta yatan hastalığın ağırlığına göre değişmektedir
- Sorumlu ajanın kesilmesi ve gerektiğinde kortikosteroid tedavisi ile bazı hastalarda tam düzelme görülürken bazılarında klinik tablo kötüleşebilir
- Onkoloji hastalarında görülen İBAH'da mortalite %14-51 arasında değişirken onkolojik olmayan hastalarda mortalite %0-14 arasında değişmektedir

# PROGNOZ

- İBAH'da prognoz tanı erken konulduğunda genellikle yüz güldürücüdür
- Akut **amiodaron** pulmoner toksisitesindeki mortalite, ilacın kesilmesine ve kortikosteroid tedavisine rağmen% 40-50'ye yaklaşmaktadır
- Genel olarak ayaktan başvuran hastalarda amiodarona bağlı pulmoner toksisitede mortalite %10'un altındadır ama hastane yatışı gereken olgularda veya tanının geç konulması durumunda mortalite %20-33'e yükselmektedir
- Bir seride **metotreksata** bağlı pulmoner toksisitede mortalite oranının %15 olduğu bildirilmiştir



## İlaç İlişkili Akciğer Hasarının Genel İlkeleri

Klinik tablo spesifik değildir

Hasar ilaca başlandıktan sonra değişken bir gecikme ile ortaya çıkar

Akciğer hasarı genellikle dozdan bağımsızdır

Pulmoner toksisite ilacın farmakolojik özellikleriyle ilişkili olmayabilir

Akut, subakut ve kronik reaksiyonlar bir ilaçtan kaynaklanabilir

Bir ilaç tarafından çeşitli histopatolojik paternler indüklenebilir

İlaca bağlı hasarın teşhisi genellikle dışlama yoluyla yapılır

Sadece ilacın kesilmesi ile hasar düzelebilir

Suçlu olduğundan şüphelenilen ilaçla tekrar denenmesi önerilmez

## OLGU

---

61 yaşında erkek hasta

---

Bilinen hastalığı: Akciğer AdenoCa

---

Sigara:45 paket/yıl 6 yıldır kullanmıyor

---

Yaşadığı yer:Karacabey

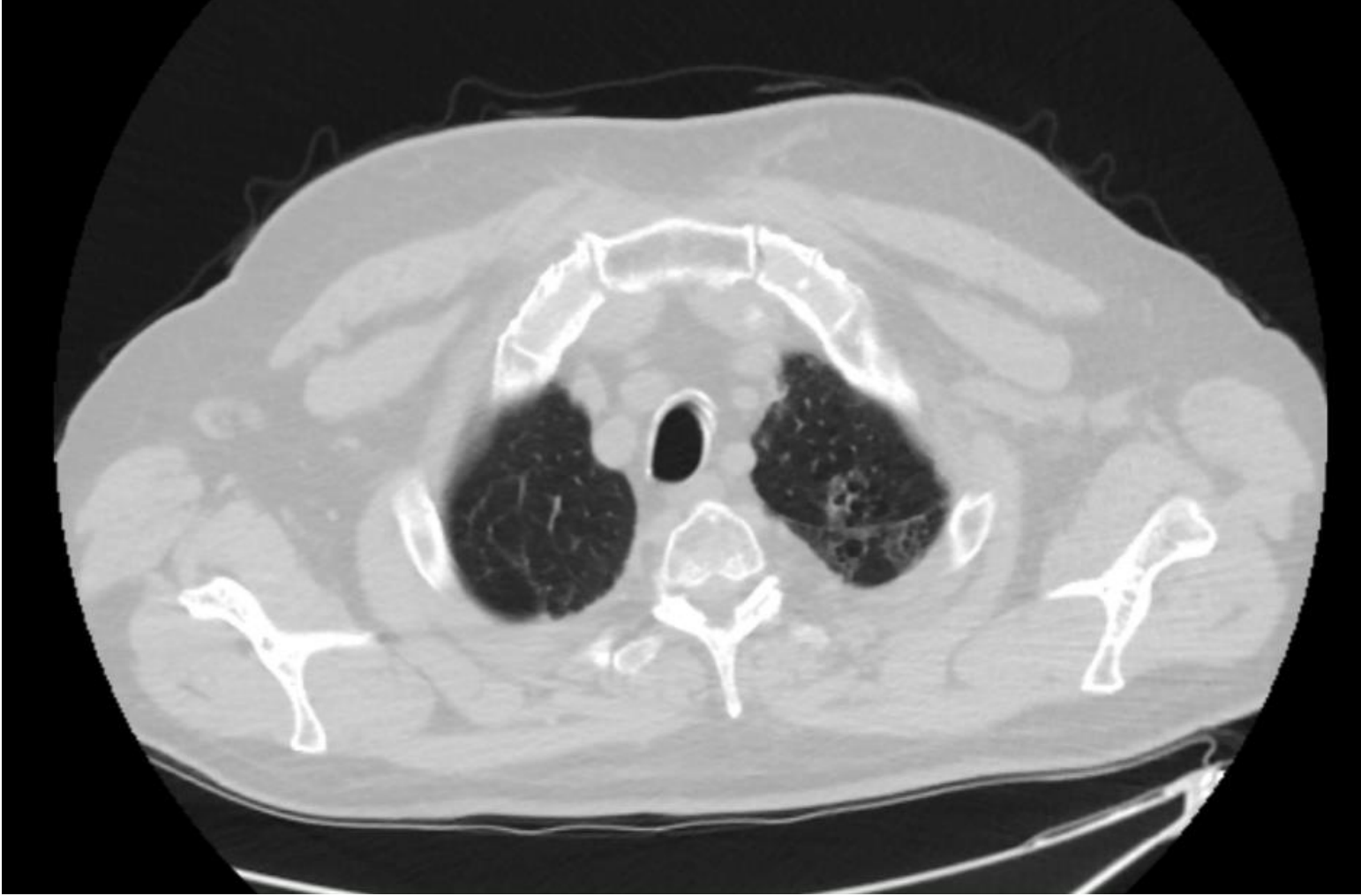
---

Meslek:Sanayide madeni yağ ticareti

---

- 2019 Toraks BT'sinde sağ akciğer üst lob posteriorda **spiküle konturlu** 15x18 mm boyutunda **santral kesiminde kaviter alan** görülen lezyon
- Sağ üst lobektomi patolojisi **adenokarsinom**
- Kemoterapi,Radyoterapi tedavisi
- 2023 aksiller LAP biyopsisi adenokarsinom gelmesi üzerine **Torasik RT** sonrasında **immünoterapi nivolumab**





Nivolumab tedavisi alan hasta asemptomatik olduğu için ilaçsız takip edilerek 1 ay sonra kontrol

Şubat 2024 Toraks BT

## LABORATUVAR(Mart 2024)

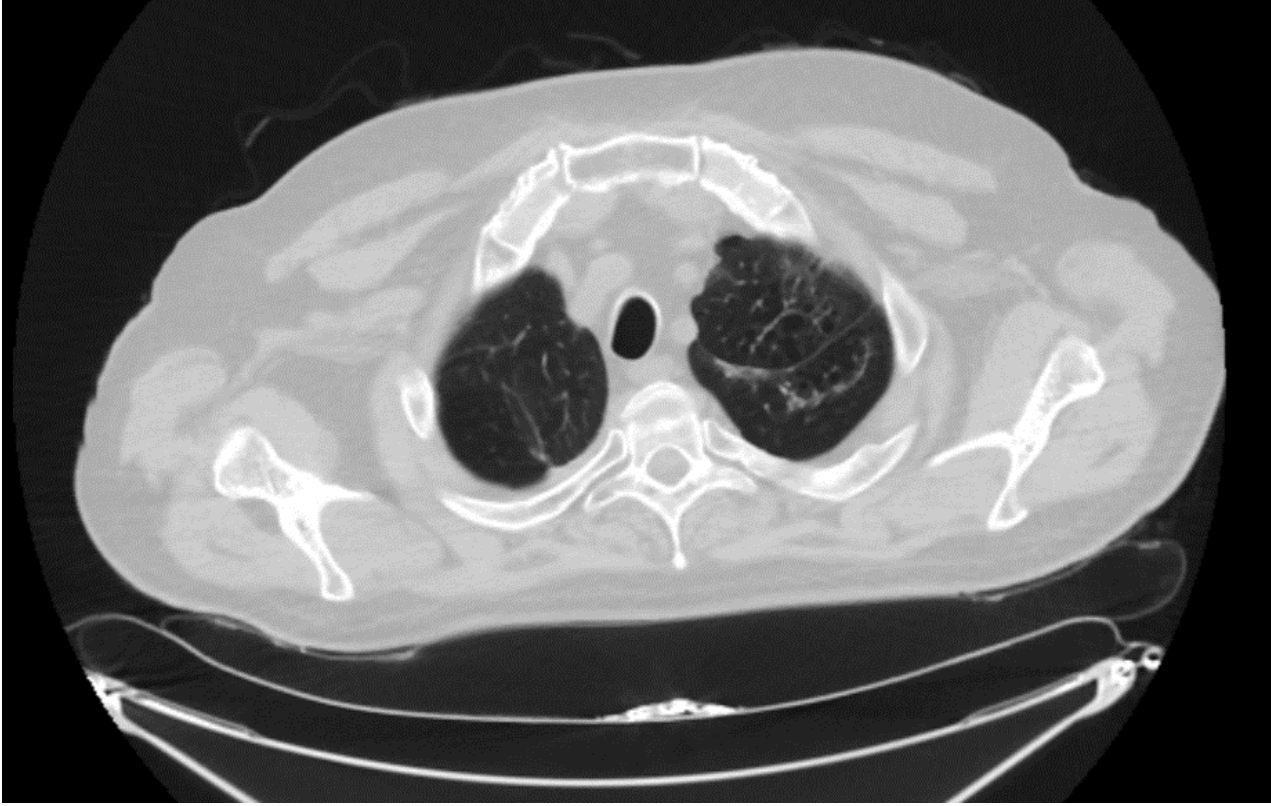
- Üre:25 mg/dl
- Kreatinin:0.99 mg/dl
- Sodyum:142
- Potasyum:4.22
- AST/ALT:16/9

- Hgb:12.3 g/dl
- Plt:342b
- Wbc:8b
- Crp:64
- Prokalsitonin:0.03



- 1 ay ilaçsız izlemde olan hastada nefes darlığı
- Seftriakson 2x1 gr, moksifloksasin 1\*400mg antibiyoterapisi
- Antibiyoterapi sonrası nefes darlığı devam etmesi üzerine metilprednisolon(prednol®) 64 mg

Mart 2024 PAAC



Nisan 2024 Toraks BT



Nisan 2024 PAAC

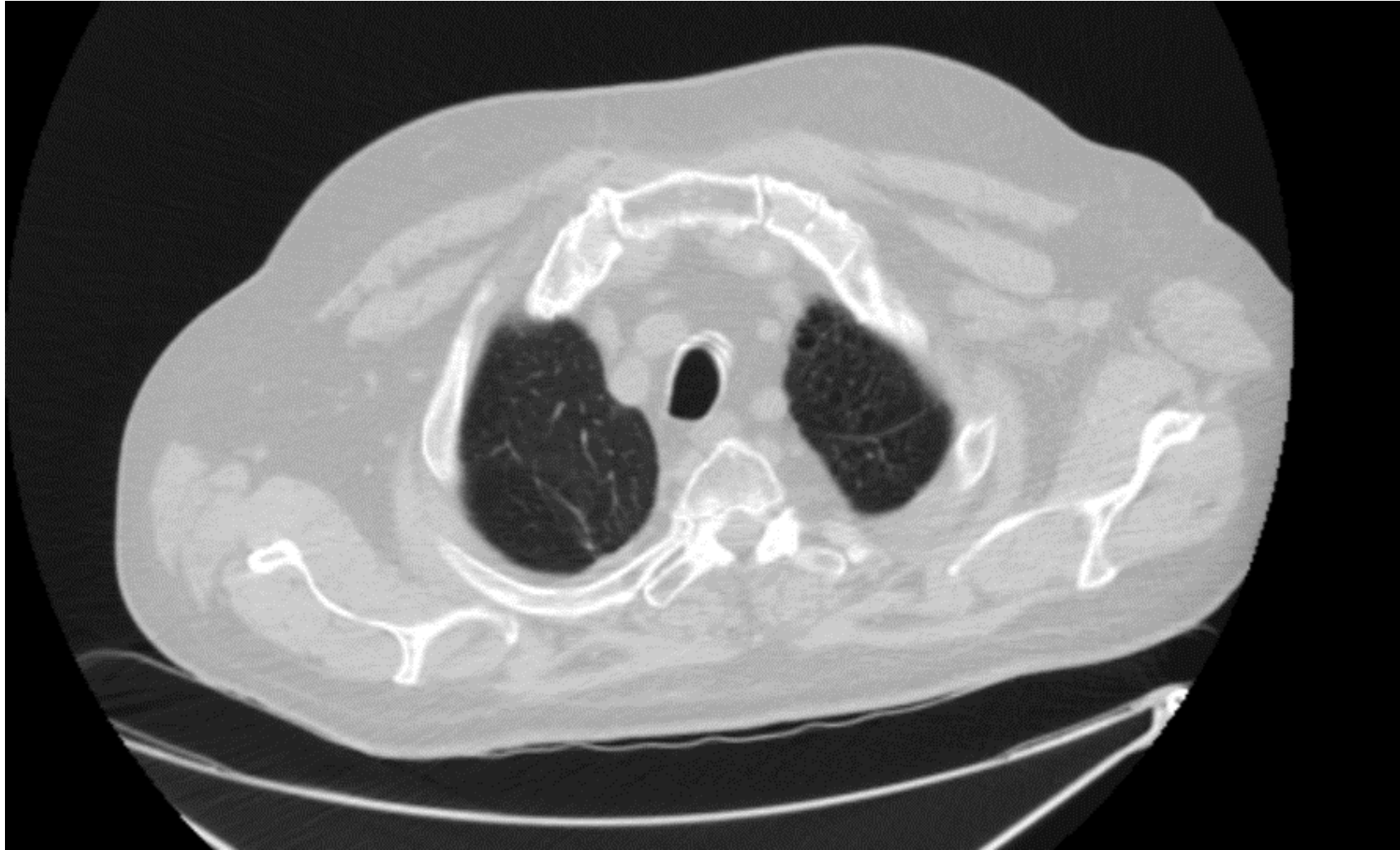
➤ Nivolumab'a bağlı Organize Pnömoni

2 ay steroid tedavisi alan ve Őikayetleri gerileyen hastanın kontrol görüntülemeleri



- Steroid kesildikten 3 hafta sonra solunumsal semptomları artıyor
- Nüks yaşandığı için Prednizolon(Deltacortil®) 30mg/gün
- Deltacortil 3. ayında 10mg almakta
- Sefiksim,azitromisin kullanım öyküsü

Haziran 2024 Toraks BT

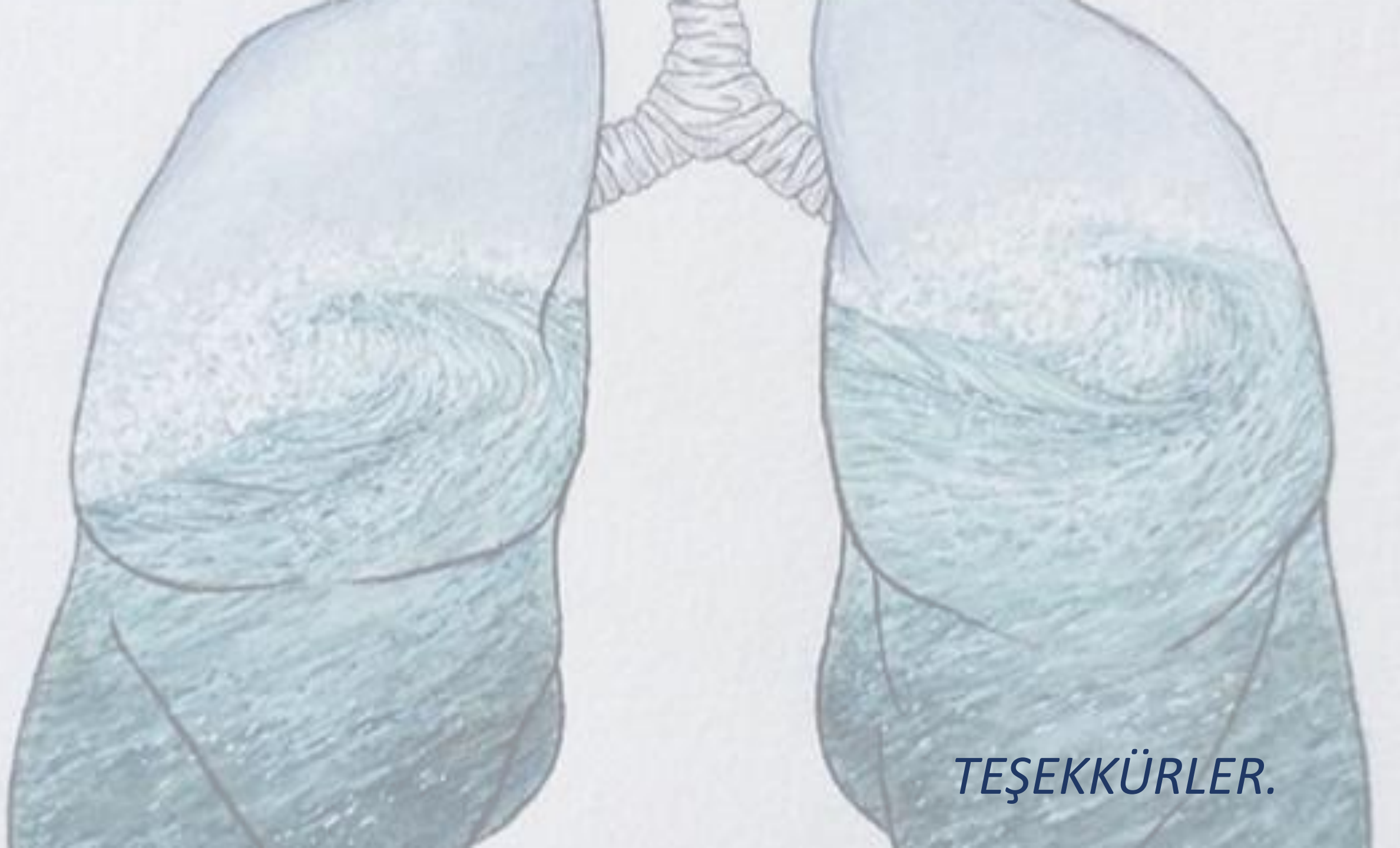


Ağustos 2024 Toraks BT

# KAYNAKÇA



- *Drug-induced interstitial lung disease/ERS 2022*
- *Drug-induced interstitial lung disease/Fishman's 2022*
- *TÜSAD/İlaç ilişkili akciğer hastalıkları*
- *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease*
- *Olgu/Prof. Dr. Ahmet Ursavaş arşivinden*



*TEŞEKKÜRLER.*