

Nitrofurantoin Kullanımına Bağlı Gelişen Akut Akciğer Toksisitesi: Bir Olgu Eşliğinde

Acute Lung Toxicity Due to Nitrofurantoin Use: With A Case

Meltem YILMAZ , Arif İŞCAN , Levent Cem MUTLU 

Cite as: Yılmaz M, İşcan A, Mutlu LC. Nitrofurantoin kullanımına bağlı gelişen akut akciğer toksisitesi; bir olgu eşliğinde. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2021;35(2):103-8.

ÖZ

5-nitrofuran türevi olan nitrofurantoin, kadın hastalarda komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir. Kullanımında önemli yan etkiler bildirilmiştir ve bunlar arasında dozdan bağımsız olarak akciğer tutulumu da mevcuttur. Akut pulmoner reaksiyonlar genellikle nitrofurantoinin başlangıcından sonraki 3-8 gün içinde gelişir, ancak ilk dozdan birkaç saat ila 4 hafta sonra da ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda, nitrofurantoin kullanımına bağlı, akut akciğer toksisitesi gelişen bir hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: diffüz parankimal akciğer hastalıkları, ilaç ilişkili akciğer hastalıkları, nitrofurantoin

ABSTRACT

Nitrofurantoin, a 5-nitrofuran derivative, is the first choice in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in female patients. Significant side effects have been reported in its use, including lung involvement independent of dose. Acute pulmonary reactions usually develop within 3-8 days after start using nitrofurantoin. However, it can also occur a few hours to 4 weeks after the first dose. In this case report, a patient with acute lung toxicity due to nitrofurantoin use will be presented.

Keywords: diffuse parenchymal lung diseases, drug-related lung diseases, nitrofurantoin

Received/Geliş: 01.05.2021

Accepted/Kabul: 01.07.2021

Published Online/Online Yayın: 06.08.2021

Corresponding author/Sorumlu yazar:

M. Yılmaz

ORCID: 0000-0003-0314-4774

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

Tekirdağ - Türkiye

✉ breeze_43@hotmail.com

A. İşcan

ORCID: 0000-0002-9005-5173

L. C. Mutlu

ORCID: 0000-0002-3535-5704

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

Tekirdağ, Türkiye

GİRİŞ

Amerika'daki Enfeksiyöz Hastalıklar Derneği ve Avrupa Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin son kılavuzlarına göre, nitrofurantoin, kadınlarda sık görülen akut komplike olmayan sistitin tedavisinde sıkça kullanılan ilk basamak ilaçlardan biridir ⁽¹⁾.

İlaça bağlı pulmoner toksisite görülen hastaların %1'inden nitrofurantoin sorumludur ⁽¹⁾. Akciğer toksisitesi akut/subakut veya kronik olabilir.

Akut/subakut reaksiyonların aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Akciğerde oksijen radikallerinin oluşumunu arttırarak pulmoner fibrozis gelişimine neden olur. Bu reaksiyonlar dozdan bağımsızdır ^(2,3).

Nitrofurantoina karşı ilk akut pulmoner toksisite olgusu, 1962'de Israel ve Diamond tarafından bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Genellikle ender görülen bir risk olmakla birlikte, ilacın kullanımının artması nedeniyle, nitrofurantoin reaksiyonları uygulamada sık karşılaşılan ve rapor edilen pulmoner ilaç toksisite

telerinden biridir.

Klinik olarak, akut reaksiyon ilacın başlangıcından birkaç gün ila birkaç hafta sonra ateş, nefes darlığı, öksürük ve periferik eozinofili ile karakterizedir⁽⁵⁾. Kronik nitrofurantoin toksisitesi tipik olarak, tedaviyi başlattıktan aylar ve yıllar sonra ortaya çıkan öksürük ve yavaş ilerleyen nefes darlığı ile ilişkilidir⁽⁶⁾.

Hasta genellikle solunum sıkıntısı ve siyanoz tablosundadır. Taşipne, taşikardi ve ateş de sıklıkla mevcuttur, bazı hastalarda hipotansiyon olabilir. Akciğer oskültasyonunda bibaziller raller yaygındır, akciğer grafileri normal olabilir, ancak %90'ı alt zonlarda ödeme benzer şekilde diffüz parankimal değişiklikler veya interstisyel-alveolar gölgeleme içerir, plevral efüzyonlar da yaygındır⁽⁷⁾.

Akut pulmoner reaksiyonlarda, akciğerin histopatolojik incelemesi tipik olarak hafif interstisyel inflamasyonu (bazen eozinofili ile), reaktif Tip II pnömositleri, fokal hemorajiyi ve (bazı durumlarda) eozinofilleri içerir⁽⁸⁾. Daha az görülen özellikler arasında küçük organize mikrotrombüsler, makrofajlar içeren alveolar eksüda ve ender olarak granülomlar bulunur. Aksine, kronik reaksiyonlarda diffüz interstisyel pnömoni görülür ve bazı raporlarda vasküler skleroz, alveolar septa kalınlaşması ve interstisyel inflamasyon gözlenmiştir^(8,9). Bronşiyolitiss obliterans organize pnömoni paterni, kronik eozinofilik pnömoni ve alveolde makrofajların birikmesiyle birlikte deskumatif interstisyel pnömoni de bildirilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Ayrırcı tanılarda pnömoni, radyasyona bağlı akciğer hasarı, kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem, akciğerlerin malign süreçlere bağlı direkt tutulumları (metastaz, akciğer embolisi, lenfanjitis karsinomatoza) düşünülmelidir⁽¹³⁾.

Bronkoskopik inceleme ve BAL tetkikinin ilaçlara bağlı gelişen akciğer toksitesinde spesifik bir bulgusu yoktur. Bronkoskopik inceleme infeksiyon

ve malignitelerin ayrırcı tanısında yararlıdır⁽¹⁴⁾.

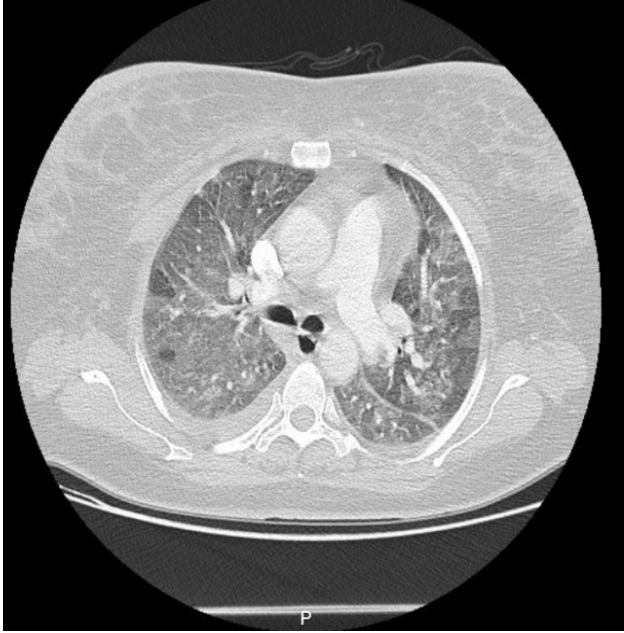
Ne yazık ki nitrofurantoinin indüklediği pulmoner toksisitenin büyük ölçüde az tanınıyor olması gereksiz yere hastanın ilaca maruziyetinin uzamasına ve geri dönüşümsüz pulmoner komplikasyonlara yol açabilir.

Biz de idrar yolu infeksiyonu nedeni ile nitrofurantoin kullanırken akut akciğer toksisitesi gelişen bir olguyu sunduk.

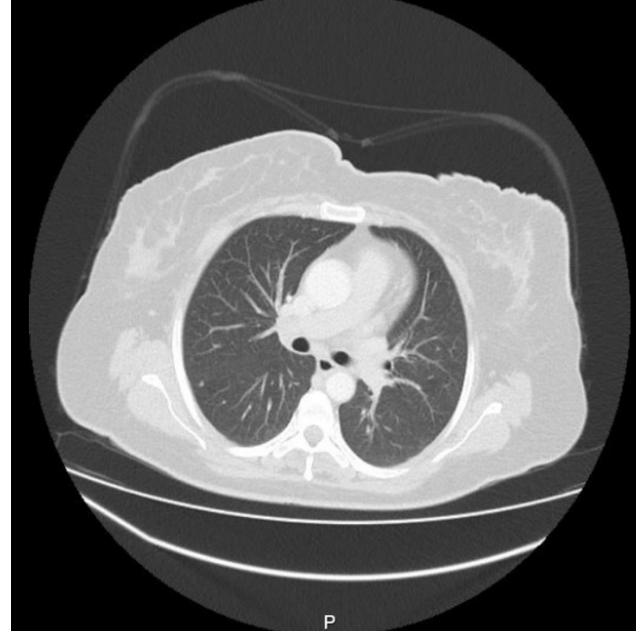
OLGU

Elli yaşında kadın hasta, 6 gündür devam eden ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde diyabeti mevcut, metformin kullanıyordu. Herhangi bir işte çalışmıyordu. Sigara kullanımı, evcil hayvan besleme öyküsü yoktu. Oda havası solurken pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %80, solunum sayısı 25/dk., nabızı 89/dk., tansiyonu 120/70 mmHg idi. Akciğer oskültasyonunda orta ve alt zonlarda bilateral ince inspiratuar raller vardı, diğer fizik muayene bulguları normaldi. Arter kan gazında pH:7.58, pCO₂: 25.9 mmHg, pO₂: 69 mmHg idi. CRP: 283 mg/L (normal aralık: 0-5 mg/L) WBC: 14.23 uL (normal aralık: 4.4-11.3 uL) nötrofil hâkimiyeti mevcuttu, eozinofili yoktu. Solunum fonksiyon testinde FVC: 2.09 (%66.9), FEV₁: 1.80 (%67.4), FEV₁/FVC: %86.12, DLCO: %50.5, DLCO/VA: 80.6 olarak ölçüldü.

Hastanın göğüs filminde bilateral orta ve alt zonlarda daha belirgin olmak üzere tüm zonlarda buzlu cam tarzında dansite artışları ve sağ kostofrenik sinüs kapalı izlendi. Hastaya acil servis kabulünde dispneik, taşikardik, hipoksik olduğundan pulmoner emboli açısından kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT)-anjiyografi çekildi. Tomografisinde her 2 akciğerde yaygın buzlu cam dansitesinde alanlar, mozaik perfüzyon paterni, sağda en geniş yerinde 19 mm plevral efüzyon izlendi



Resim 1. Toraks BT parankim penceresinde bilateral yaygın buzlu cam dansitesinde alanlar, mozaik patern, sağda plevral effüzyon.



Resim 2. Tedavi sonrası takipte 1. ayda çekilen toraks bilgisayarlı tomografi.

(Resim 1). Pulmoner emboli ekarte edildi, kalp yetersizliği açısından yapılan ekokardiyografik değerlendirmede kardiyak patoloji saptanmadı.

Anamnezi detaylandırıldığında hasta 9 gün önce ürosepsis nedeni ile başka bir hastaneye yatırılmış, yatışının ilk gününden itibaren intravenöz nitrofurantoin 70 g 4x1 olarak uygulanmış. Yatışının 3. gününde nefes darlığı, ateş, kuru öksürük başlamış, göğüs filminde infiltrasyonlar gözlenince hastanede gelişmiş pnömoni olduğu düşünülerek ampirik olarak seftriakson ve moksifloksasin başlanmış. Antibiyotik tedavisinin 6. gününde yakınmaları gerilemeyen hasta tarafımıza başvurmuştu.

Servis takibine alınan hastanın balgam ARB boyaması negatifti, balgam kültüründe üreme olmadı. Nitrofurantoin ve antibiyotikler kesildi. Bronkoskopi ve BAL planlandı fakat hasta işlemi kabul etmediği için yapılamadı. Hastanın anamnezi ve laboratuvar bulguları göz önüne alındığında, pnömoni, kalp yetersizliği, pulmoner emboli ekarte

edilen, malignite öyküsü olmayan, mesleki ve çevresel maruziyeti olmayan hasta nitrofurantoin ilişkili akut akciğer toksisitesi olarak kabul edildi. Kliniği orta-kötü olan hastaya 40 mg/gün sistemik metilprednisolon ve nazal kanülle 5 lt/dk. oksijen inhalasyonu desteği başlandı. Tedavinin 6. gününde genel durumu düzelen, yakınmaları gerileyen, oksijen gereksinimi kalmayan hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Taburculuk sonrası steroid dozu azaltılarak kesildi. Bir ay sonraki kontrol tomografisinde tama yakın düzelme mevcuttu. Solunum fonksiyon testi ve DLCO normal sınırlardaydı (Resim 2).

TARTIşMA

5-nitrofuran türevi Nitrofurantoin, kadın hastalarda komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir ⁽⁷⁾. 1960'lardan beri nitrofurantoinin kullanımında önemli yan etkiler bildirilmiştir ve bunlar arasında bir dozdan bağım-

sız olarak akciğer toksisitesi vardır ^(15,16). Nitrofurantoin bağı akciğer hasarı sıklığının 1/550 ile 1/5.400 arasında olduğu tahmin edilse de olasılıkla yetersiz saptanmaktadır ⁽¹⁷⁾. Akut pulmoner reaksiyonlar genellikle nitrofurantoinin başlangıcından sonraki 3-8 gün içinde gelişir, ancak ilk dozdan birkaç saat ila 4 hafta sonra ortaya çıkabilir. Akut reaksiyonun yaklaşık 5.000 hastadan 1'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir. Orta yaşlı veya yaşlı kadın hastalarda veya genitoüriner sistemde yapısal anormalliği olan ve yineleyen idrar yolu infeksiyonu geçirme olasılığı olan kadın hastalarda daha sık görülür. Akut hipersensitivite reaksiyonu sıklıkla ateş, nefes darlığı ve öksürük ile kendini gösterir. Subakut ve kronik reaksiyonlarda en sık görülen semptomlar en az 1 aylık tedaviden sonra gelişen dispne ve öksürüktür ^(2,7).

Hasta genellikle solunum sıkıntısı ve siyanoz tablosundadır. Taşipne, taşikardi ve ateş de sıklıkla mevcuttur, bazı hastalarda hipotansiyon olabilir. Bizim olgumuz da solunum sıkıntısı ve ateş nedeni ile başvurmuştu ve taşipnesi mevcuttu. Akciğer oskültasyonunda bibaziller raller yaygındır. Olgumuzun solunum muayenesi de literatürde belirtilenle uyumluydu.

Beyaz kan hücresi sayımları genellikle normal veya yüksektir. Eozinofili de yaygındır, ancak ikinci bir reaksiyon ortaya çıkana kadar gözlenemeyebilir. Nitrofurantoin kesilmesi sıklıkla lökositlerde ve nötrofillerde hızlı bir düşüşe neden olur, ancak eozinofiller semptomlar düzeldikten sonra 1 haftaya kadar artmaya devam edebilir ve 6 hafta kadar uzun süre kalabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı da bazen 80 mm/saate kadar artabilir (normal aralık 0-30 mm/s) ⁽⁷⁾. Olgumuzun laboratuvar parametrelerinde de beyaz küre yüksek nötrofil hâkimiyeti mevcuttu. Literatürde yaygın olarak bildirilmesine rağmen, eozinofili yoktu.

Göğüs filmi normal olabilir, ancak %90'ı alt zonlarda ödeme benzer şekilde diffüz parankimal

değişiklikler veya interstisyel-alveolar gölgeleme içerir. Plevral efüzyonlar da yaygındır ⁽⁷⁾. Nitrofurantoin bağı akciğer hastalığında BT bulguları, akut fazda bilateral buzlu cam opasiteleri, kronik fazda buzlu cam opasiteler, konsolidasyon ve fibrozisin karışık görüntüsü olarak bildirilmiştir ^(18,19). Yine literatürle uyumlu olarak akut fazda izlenen bilateral buzlu cam opasiteler ve plevral efüzyon mevcuttu.

Patolojik olarak, akut nitrofurantoin toksisitesinin çoğu olguda eozinofilik pnömoni veya spesifik olmayan interstisyel pnömoni ile karakterize olduğu düşünülmektedir, ancak olguların büyük çoğunluğuna doku biyopsisi yapılmamaktadır. Diğer histopatolojik paternler, diffüz alveolar hasar, diffüz alveolar kanama, vaskülit, bronşiolit obliterans organize pnömoni ve deskuamatif interstisyel pnömoni benzeri paternler dâhil olmak üzere akut pulmoner toksisitenin ender kendine özgü belirtileri olarak tanımlanmıştır. Çok ender olarak granülomatöz interstisyel pnömoni bildirilmiştir ⁽²⁰⁾.

Ancak, çoğu hasta hastaneye yatırıldığı ve başlangıçta pnömoni, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, kalp yetmezliği veya diğer yanlış tanı konan bozukluklar için tedavi edildiği için, doğru bir tanı koymak çoğu zaman zordur. Doğru tanıyı geciktirmek ve ilgisiz tedavileri başlatmak morbidite ve mortaliteyi artırabilir ⁽⁷⁾. Ayrıca içinde bulunduğumuz pandemide sıklıkla COVID-19 pnömonisine odaklandığımız için mevcut klinik ve radyolojik bulguların da benzer olmasıyla tanıda gecikmeler yaşanabilir. Literatürde bunun örneği olarak ülkemizden bildirilen bir olgu sunumu da mevcuttur ⁽²¹⁾. Olgumuzda ayırıcı tanıları en kısa sürede dışladığımız ve anamnezinde ilaç kullarımlarını sorguladığımızdan hızla tedavimizi yönlendirebildik.

Akut pulmoner toksisite düşünüldüğünde nitrofurantoin tedaviden çıkarılır ve 24 saat içinde

belirgin bir klinik iyileşme beklenir. Göğüs filminin ve eozinofilinin düzelmesi daha uzun sürebilir. Ciddi reaksiyonları olan veya nitrofurantoin kesildikten sonra semptomları düzelmeyen hastalar için steroid tedavisi de yararlı olabilir. Kliniği daha kötü olan hastalarda oksijen desteği ve entübasyon gerekli olabilir. Bronkodilatörler bronkospazm olan hastalar için kullanılabilir. Reaksiyon doğru bir şekilde belirlendiğinde ve nitrofurantoin kesildikten sonra prognoz genellikle çok iyidir. Mortalite %0,5 olarak gösterilmiştir (22). Yine literatürle uyumlu olarak olgumuzda hızlıca nitrofurantoin alımını durdurduk ve klinik durumu göz önüne alarak steroid tedavisi uyguladık. Olgumuzun bronkospazmı olmadığı için bronkodilatör tedavileri kullanmadık.

Olgumuzu, anamnezin önemini vurgulamak amacıyla güncel literatür bilgileri eşliğinde sunduk.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Hasta Onamı: Onam alınmıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict interest.

Informed Consent: Consent has been taken.

KAYNAKLAR

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in Women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society of microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:103-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
2. Holmberg L, and Boman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976. *Eur. J. Respir. Dis*. 1981;62:180-9.
3. UpToDate 2014. Nitrofurantoin-induced pulmonary injury. <https://www.uptodate.com/contents/nitrofurantoin-induced-pulmonary-injury>
4. Israel HL and Diamond P. Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med*. 1962;266:1024-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM196205172662002>
5. Bidad K, Harries-Jones R. Nitrofurantoin lung injury. *Age Ageing* 2004;33:414-5. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh131>
6. Rosenow EC, DeRemee RA, and Dines DE. Chronic nitrofurantoin pulmonary reaction. Report of 5 cases. *N Engl J Med*. 1968;279:1258-62. <https://doi.org/10.1056/NEJM196812052792304>
7. Chudnofsky CR, and Otten EJ. Acute pulmonary toxicity to nitrofurantoin. *J Emerg Med* 1989;7:15-9. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(89\)90403-4](https://doi.org/10.1016/0736-4679(89)90403-4)
8. Sovijärvi AR, Lemola M, Stenius B, Idänpään-Heikkilä J. Nitrofurantoin-induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. *Scand J Respir Dis*. 1977;58:41.
9. Robinson BW. Nitrofurantoin-induced interstitial pulmonary fibrosis. Presentation and outcome. *Med J Aust*. 1983;1:72. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1983.tb136042.x>
10. Cameron RJ, Kolbe J, Wilsher ML, Lambie N. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with the use of nitrofurantoin. *Thorax* 2000;55:249. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.3.249>
11. Bhullar S, Lele SM, Kraman S. Severe nitrofurantoin lung disease resolving without the use of steroids. *J Postgrad Med*. 2007;53:111. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.32211>
12. Martins RR, Marchiori E, Viana SL, et al. Chronic eosinophilic pneumonia secondary to long-term use of nitrofurantoin: high-resolution computed tomography findings. *J Bras Pneumol*. 2008;34:181. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000300009>
13. Batur Ş, Öz B. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları: Patogenez, patoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2013;6:5-12. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000300009>
14. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012;6:63-74. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010063>
15. Mullerpattan JB, Dagaonkar RS, Shah HD, Udwadia ZF. Fatal nitrofurantoin lung. *J Assoc Physicians India* 2013;61:758-60.
16. Broes MJ, Roelofs BF, Mudde AH, Hoornenborg E. Pulmonary toxicity resulting from the use of nitrofurantoin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4990.
17. Santos Seoane SM, Fernández-Madera-Martínez R, Taboada-Martínez ML. Reversible pulmonary toxicity by nitrofurantoin. *Rev Clin Esp*. 2020;220(1):69-70. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.015>
18. Sovijärvi AR, Lemola M, Stenius B, and Idänpään-Heikkilä J. Nitrofurantoin-induced acute, subacute and chronic

- pulmonary reactions. *Scand J Respir Dis* 1977;58:41-50.
19. Sheehan RE, Wells AU, Milne DG, Hansell DM. Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:259-61.
<https://doi.org/10.1097/00004728-200003000-00013>
20. Sakata KK, Larsen BT, Boland JM, Palen B, Muhm JR, Helmers RA, et al. Nitrofurantoin-induced granulomatous interstitial pneumonia *Int J Surg Pathol*. 2014;22:352-7.
<https://doi.org/10.1177/1066896913492849>
21. Yetkin N, Demir N. Nitrofurantoin induced interstitial lung disease mimicking COVID-19 pneumonia: Case report and review of the literature *Tuberk Toraks*. 2021;69(1):121-4.
<https://doi.org/10.5578/tt.20219919>
22. Liesching T, and O'Brien A. Dyspnea, chest pain, and cough: the lurking culprit, nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity. *Postgrad Med*. 2002;112:19-20.
<https://doi.org/10.3810/pgm.2002.07.1262>