

İlacı Bağlı Akciğer Hastalığı: İki Olgu Sunumu

Drug-Induced Lung Disease: Report of Two Cases

İlim İrmak, Dilek Ernam, Ülkü Aka Aktürk, Feyyaz Kabadayı, Hasan Özgen, Makbule Özlem Akbay, Erhan Oğur, Ali Metin Görgüner

Özet

Klinik, radyolojik ve histolojik bulgularının özgül olmaması ve nadir görülmesi nedeniyle ilacı bağlı akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak güçtür. Ülseratif kolit tanısı ile 10 yıldır sulfasalazin kullanan 80 yaşında ve kronik piyelonefrit nedeniyle bir yıldır nitrofurantoin kullanımı olan 70 yaşında olmak üzere iki bayan hasta nefes darlığı şikâyeti ile merkezimize başvurdu. Altta yatan hastalıklar dışında anormal muayene bulgusu saptanmayan hastaların toraks bilgisayarlı tomografilerinde bilateral non homojen konsolidasyon ve interstisyel tutulum alanları mevcuttu. Klinik, radyolojik bulgular ve uygulanan girişimsel tetkikler sonucu olgularda ilacı bağlı akciğer hastalığı düşünüldü. İlacın kesilmesi ile hastalarda klinik ve radyolojik düzelme görüldü. Nitrofurantoin ve sulfasalazine bağlı gelişen akciğer hastalığının nadir görülmesi nedeniyle bu olguları sunduk.

Anahtar Sözcükler: İlaç, Akciğer Hastalığı, sulfasalazin, nitrofurantoin.

Abstract

As a considerable number of drugs has the potential of pulmonary toxicity, the diagnosis of drug-induced lung disease is an important challenge. Herein, we present two female cases. The first case was an 80-year-old woman who was under sulfasalazine treatment for ulcerative colitis and the other case was a 70-year-old woman who was under nitrofurantoin treatment due to chronic pyelonephritis. Their physical examination findings were normal and both patients had non-homogenous consolidations with interstitial involvement on computed tomography. Based on the clinical and radiological findings in conjunction with the results of invasive procedures, drug-induced lung disease was suggested. Clinical and radiological improvement was achieved with the discontinuation of the drugs. We report these cases due to its rarity.

Key words: Drug, Lung disease, sulfasalazine, nitrofurantoin.

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları, tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar başta olmak üzere eroin, kokain gibi çeşitli kimyasallar, oksijen ve nitrik oksit gibi gazlar, radyasyon, kan ve kan ürünleri kullanımı ile bu maddelerin solunum sistemi üzerinde oluşturduğu hasar ve yan etkilerdir (1). Kullanılan bu ilaçlar çok farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Başta parankimal akciğer hastalığı (%70) olmak üzere plevral effüzyon, hava yolları hastalığı, vasküler hastalıklar, mediastinal veya solunum kaslarının tutulumu örnek olarak verilebilir (2,3).

Solunum sisteminde belirli bir anatomik yapıyı tutmaması ve radyolojik açıdan kendine özgü bir tutulumu olmaması nedeniyle ilaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarının kesin tanısını koymak oldukça zordur. Başta kemoterapötik ilaçlar olmak üzere 700 civarında ilacın buna sebep olduğu bildirilmiştir (4). Sulfasalazin ve nitrofurantoin ise akciğer hasarına neden olabilen nadir fakat iyi bilinen ilaçlardır.

Bizler iki olgumuzu, ilacı bağlı akciğer hastalıklarına dikkat çekmek amacı ile sunmayı uygun bulduk.

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Department of Chest Diseases, Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 21.07.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 10.11.2015

İletişim (Correspondence): İlim İrmak, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-mail: ilimirmak@hotmail.com



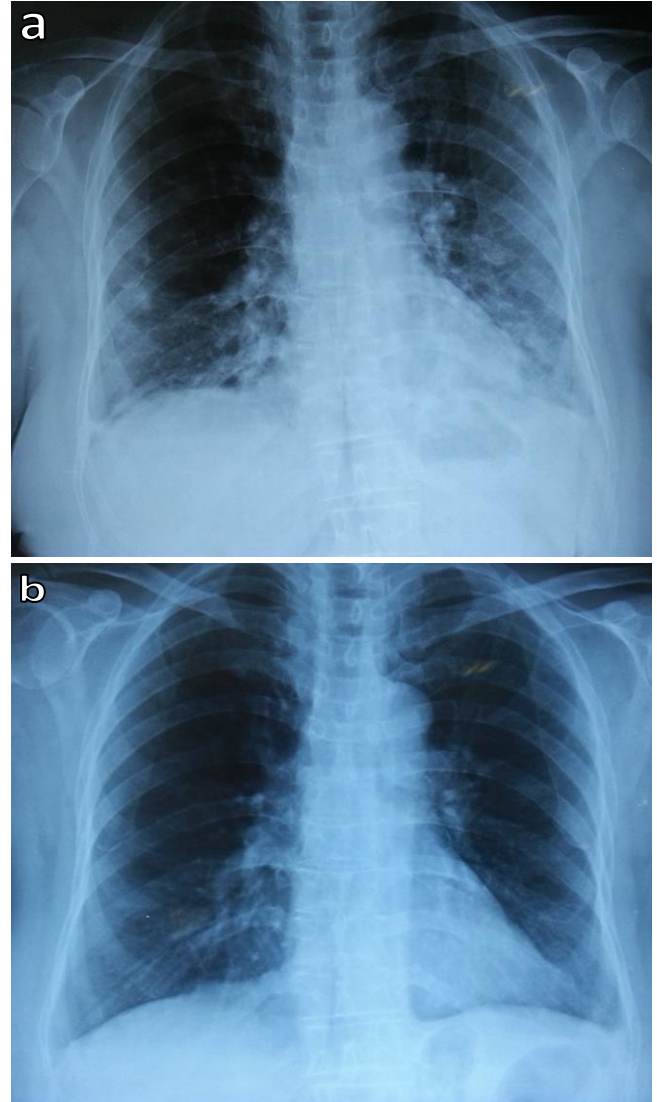
OLGU

Olgu 1: Seksen yaşında bayan hasta yaklaşık bir yıldır eforla artan nefes darlığı şikâyeti ile merkezimize başvurdu. Özgeçmişinde; 10 yıldır ülseratif kolit (ÜK) nedeniyle sulfasalazin tedavisi almaktadır. ÜK açısından takipli olduğu gastroenteroloji birimi ile yapılan konsültasyonla hastada verilen tedavi ile mevcut hastalığın kontrolünün sağlandığı bilgisi alındı. Hastanın yakın zamanda seyahat öyküsü, mesleksi maruziyet, kimyasal maruziyet ve tüberküloz maruziyeti öyküsü yoktu. Sigara ve alkol alışkanlığı yoktu. Fizik muayenesinde; solunum sayısı 18/dk, vücut sıcaklığı 36,8°C (aksiller), kalp hızı 85/dk, sistemik kan basıncı 120/80 mmHg, oda havasında oksijen saturasyonu %95 olarak bulundu. Solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde inspiratuvar raller oskulte edildi. Periferik lenfadenopati, çomak parmak bulgusu yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesi doğal olup yapılan kardiyoloji konsültasyonu ile kardiyak bir hastalığı olmadığı belirlendi. Hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar değerlerinde; C-reaktif protein: 6,3 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 20 mm/h, beyaz küre: 11.600/mm³, trombosit: 234.103/mm³ idi. Bunların dışındaki biyokimyasal parametreler ve romatolojik belirteçler normal seviyede idi.

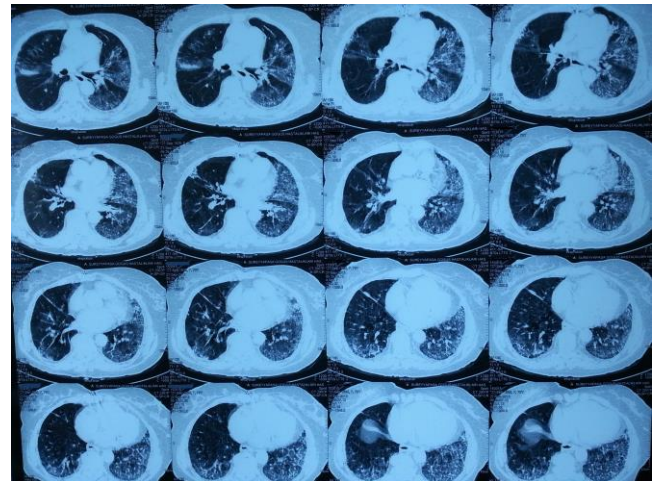
Hastanın akciğer grafisinde bilateral orta-alt akciğer alanlarında non homojen infiltrasyonlar izlendi (Şekil 1a). Toraks BT'de her iki akciğer alt loblarda yaygın non homojen konsolidasyonlar ve buzlu cam alanları izlendi (Şekil 2). Balgam aside dirençli basil (ARB) örnekleri negatif olan hastanın mikobakteri kültüründe üreme saptanmadı. Bilateral infiltrasyonların olması ve interstisyel tutulum özelliği nedeniyle interstisyel akciğer hastalığı düşünüldü ve ileri tetkikler planlandı. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT); FEV1: %84 (1470ml), FEV1/FVC: %86, Karbonmonoksit diffüzyon testi (DLCO); DLCO: %56, DLCO/VA: 80 saptanması ile olguda restriktif patern ve difüzyon kapasitesinde azalma tespit edildi. Hastaya tanısal fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. Endobronşial lezyon izlenmedi, bronkoalveoler lavaj (BAL) analizinde; lenfosit %20, nötrofil %13, makrofaj %63, eozinofil %4, CD4/CD8: 3,5 saptandı ve transbronşial akciğer biyopsi incelemesi olağan alveoler hücreler olarak raporlandı.

Hastanın sulfasalazin tedavisi alması ve semptomların bu tedavinin başlanmasından belli bir süre sonra ortaya çıkması, uyumlu radyolojik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak ilaca bağlı akciğer hastalığı düşünüldü ve sulfasalazin tedavisi kesildi. Ek tedavi verilmeyerek hasta takibe alındı. Olgunun izleminde; ilaç kesildikten haftalar sonra klinik yakınmaları kayboldu ve bir ay sonra çekilen

akciğer grafisinde lezyonların tama yakın gerilediği görüldü (Şekil 1b).



Şekil 1a ve b: Akciğer grafisinde bilateral orta-alt akciğer alanlarında non homojen infiltrasyonlar (a), bir ay sonra lezyonlarda belirgin düzelme (b).

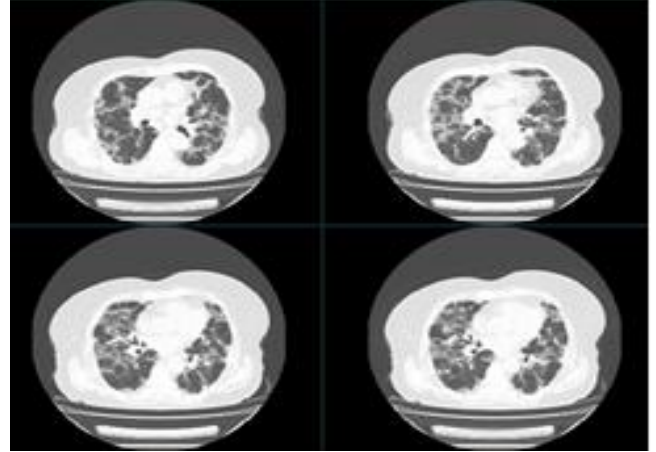


Şekil 2: Toraks BT'de her iki akciğer alt loblarda yaygın non homojen konsolidasyonlar ve buzlu cam alanları.

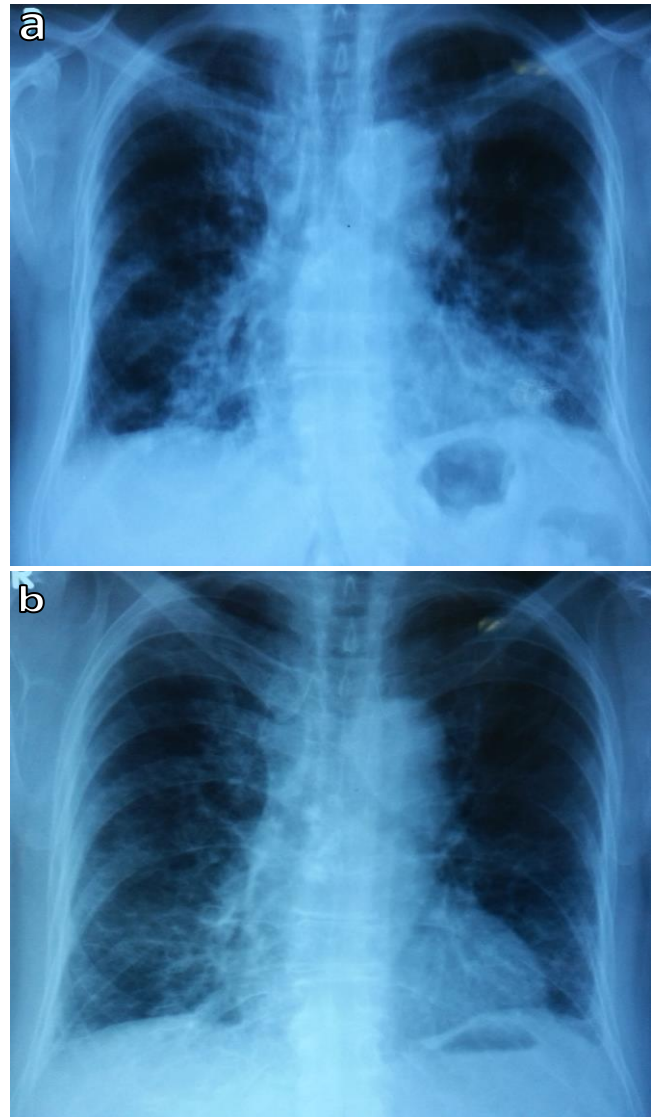
Olgu 2: Yetmiş yaşında bayan hasta yaklaşık iki aydır eforla artan ve son bir haftadır giderek artış gösteren nefes darlığı ve ateş şikâyetleri ile dış merkeze başvurmuş. Toraks BT'de her iki akciğerde yaygın peribronşial-interseptal kalınlaşmalar ve buzlu cam alanları saptanması ile hasta interstisyel akciğer hastalığı öntanısı ile tanı ve tedavi amaçlı merkezimize yönlendirildi (Şekil 3). Özgeçmişinde; kronik sistit nedeniyle hastanın yaklaşık bir yıldır nitrofurantoin kullandığı öğrenildi. İlave ek hastalığı ya da sigara öyküsü bulunmayan hastanın fizik muayenesinde; solunum sayısı 22/dk, vücut sıcaklığı 37,1°C (aksiller), kalp hızı 100/dk, sistemik kan basıncı 140/90 mmHg ve oda havasında oksijen saturasyonu %97 olarak bulundu. Solunum sistemi muayenesinde, bilateral bazallerde selofan raller oskulte edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar değerlerinde; C-reaktif protein: 10 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 27 mm/h, beyaz küre: 9.800/mm³, trombosit: 330.000/mm³, AST: 88 U/L, ALT: 107 U/L idi. Diğer biyokimya parametreleri normaldi. Hastanın başvurudaki akciğer grafisinde her iki orta alt akciğer alanlarında non homojen infiltrasyonlar saptandı (Şekil 4a). SFT'deki FEV1: %58 (1200ml), FVC: %55 (1580ml), FEV1/FVC: %75, DLCO: %41, DLCO/VA: 83 değerleri ile hastada restriktif patern ve diffüzyon kapasitesinde azalma olduğu tespit edildi. Bakılan balgam ARB örnekleri negatif saptanan olgunun mikobakteri kültürlerinde üreme olmadı. Klinik ve radyolojik bulgular doğrultusunda interstisyel pnömoni ve ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı ayırıcı tanıları düşünülen hastaya tanısal FOB uygulandı. Yapılan BAL analizinde; lenfosit %66, makrofaj %21, nötrofil %10, eosinofil %3, CD4/CD8: 0,14 saptandı ve transbronşial akciğer biyopsisi incelemesinde; pulmoner alanda organize pnömoni, interstisyel alanlarda kronik inflamasyon olduğu tespit edildi. Hastanın nitrofurantoin tedavisi altındayken semptomların başlaması ve uyumlu radyolojik bulguları göz önüne alınarak ön planda nitrofurantoina bağlı pulmoner toksisite düşünüldü. Hasta, kullandığı ilaç tedavisi kesilerek takibe alındı. Bir ay sonraki izlemde semptomlarda tamamen düzelme, kontrol akciğer grafilerinde lezyonlarda gerileme ve solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanması ile hasta takibe alındı. (Şekil 4b).

TARTIŞMA

İlaça bağlı akciğer hastalığının tam sıklığı bilinmemesine karşın rakamların bildirilenlerden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Schwaiblmair ve ark.'ın (5) yaptığı olduğu bir derlemede ise interstisyel akciğer hastalıklarının %2-3'ünün ilaçlara bağlı olduğu bildirilmiştir.



Şekil 3: Toraks BT'de her iki akciğerde yaygın peribronşial-interseptal kalınlaşmalar ve buzlu cam alanları.



Şekil 4a ve b: Akciğer grafisinde her iki orta alt akciğer alanlarında non homojen infiltrasyonlar (a), bir ay sonra lezyonlarda belirgin düzelme (b).

İlaça bağlı akciğer hastalığı oluşumunda toksik ve immünojen mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (5,6). Pulmoner parankimal hastalıklar, akut akciğer hasarı, pul-

moner hemoraji, pulmoner vaskülopati, neoplastik durumlar, mediastinal, nöromuskuler ve plevral/perikardial patolojiler gibi çeşitli tablolar gelişebilmektedir (7). Oluşan klinik ise hafif, orta veya ağır olabileceği gibi bazen fatal seyredebilir (4).

Akciğer toksisitesine neden olabilen başta kemoterapötikler olmak üzere çok çeşitli ilaç grubu mevcuttur. Bu ilaçlar arasında sulfasalazin ve nitrofurantoinin nadir görülen fakat ciddi seyredebilen akciğer hasarına yol açtığı bilinmektedir. Sulfasalazin özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi birçok inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (8). Pek çok organda toksisiteye yol açabilen sulfasalazinin akciğer hasarı ise nadir olarak gözlenir (9). Yine benzer şekilde kronik idrar yolu enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ve çeşitli yan etkileri gözlenebilen nitrofurantoinin nadir de olsa fatal tablo ile eşlik edebilen akciğer hasarına yol açtığı bildirilmiştir (10).

Sulfasalazin tedavisi alan hastalarda bulantı, kusma, deri döküntüleri, ateş ve artralji gibi yan etkilere rastlanabilmektedir. Ciddi yan etkileri ise pulmoner toksisite ve kan diskrazileridir (11,12). Sülfasalazine bağlı pulmoner komplikasyonlardan en sık görüleni ise eozinofilik pnömonidir.

Nitrofurantoinine bağlı hepatit, kolestaz, periferik nöropati ve aplastik anemi yan etkileri görülebildiği gibi daha nadir görülen fakat uzun süreli kullanımı ile ölümcül tablolara sonuçlanabilen pulmoner toksisiteye de yol açtığı bildirilmiştir (10,13,14). Akciğerde ise en sık plevral hastalık, pulmoner eozinofili ve pulmoner granülomlara yol açmaktadır (4).

İlaça bağlı akciğer hastalıklarında klinik semptomlar genellikle benzerdir. Ancak bazen benign infiltratlarla karakterize olmasına karşın bazen de organize pnömoni ve akut respiratuvar distres sendromuna yol açabilir (15). Olgularımızda da olduğu gibi hastalarda genellikle ateş, nonproduktif öksürük ve dispne mevcut olup solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ve DLCO'da azalma vardır (6,16).

İlaça bağlı akciğer hastalıklarında radyolojik bulgular genel olarak, bilateral, periferik yerleşimli, yama tarzında buzlu cam/konsolidasyon alanları ve septal kalınlaşmalardan oluşmaktadır. Tedavi kesildikten sonra olgularımızda da olduğu gibi haftalar içerisinde radyolojik tutulumlarda gerileme gözlenir (15,17).

İlaça bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında bronkoalveolar lavaj tanı koydurucu olmamakla birlikte BAL sıvı analizinde eozinofil veya lenfosit hâkimiyeti gözlenebilir (5,11). Olgularımızın ikisinin de yapılan BAL analizinde

lenfosit oranlarının artmış olduğu saptandı. Her ne kadar ilaca bağlı akciğer hastalıklarında CD4/CD8 oran düşüklüğü gözlemlendiği bilinse de henüz fikir birliği sağlanamadığından ilaca bağlı akciğer hastalıklarında bu oran için net bir genelleme yapılamamaktadır (4). Olgularımızın birinde yüksek değerinde düşük CD4/CD8 oranı saptanması bu bilgiyi doğrulamaktadır.

Transbronşial biyopsiler tanı için çoğu zaman faydalı olmadığından önerilmese de şüpheli tanıda açık akciğer biyopsisi yapmak gerektiğinde az sayıda ilacın spesifik histolojik reaksiyona neden olduğu unutulmamalıdır (18). Biyopsi materyallerinin çoğunda ise interstisyel pnömoni, fibrozis veya bronşiolitis obliterans gözlenebildiği gibi bazı olgularda eozinofilik pnömoni veya ekstremsk allerjik alveoliti düşündürülen bulgular izlenebilir (19,20). Nitrofurantoin kullanan olgunun benzer şekilde alınan biyopsi incelemesi kronik interstisyel inflamasyon ve organize pnömoni ile uyumlu saptandı. Sulfasalazin kullanan hastamızda alınan biopsi örneğinin ise histopatolojik özellikte olmaması tutulumun fokal olması ile açıklanabilir.

İlaç kesildikten günler ve haftalar içerisinde olgularda klinik tablo hızlı bir şekilde düzelmektedir. Steroid tedavi bu iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Hastaların klinik takibinde olgularımızda olduğu gibi genellikle pulmoner hastalıkta tam rezolüsyon izlenir. Ancak interstisyel fibrozis gelişen olgularda tam rezolüsyon nadir olarak bildirilmektedir (11,20,21).

Sonuç olarak, altta yatan hastalık için kullanılan ilaç tedavileri ile akciğer toksisitesi gelişebilmektedir. Bu ilaçlar primer akciğer hastalıklarına benzer çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir. Bu nedenle kullanılan ilaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarının kesin tanısını koymak oldukça zordur. Tedavi altındaki bir hastada yeni gelişen semptom veya radyolojik bulgu varlığında ilaca bağlı akciğer hastalığı ayırıcı tanı da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - İ.İ., D.E., Ü.A.A., F.K., H.Ö., M.Ö.A., E.O., A.M.G.; Tasarım ve Dizayn - İ.İ., D.E., Ü.A.A., F.K., H.Ö., M.Ö.A., E.O., A.M.G.; Denetleme - İ.İ., D.E., Ü.A.A., F.K., H.Ö., M.Ö.A., E.O., A.M.G.; Kaynaklar - İ.İ., D.E., Ü.A.A., F.K.; Malzemeler - İ.İ., E.O., Ü.A.A., F.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - İ.İ., E.O., H.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - İ.İ., E.O., H.Ö.; Literatür Taraması - İ.İ., E.O.,

H.Ö., A.M.G.; Yazıyı Yazan - İ.L., E.O., A.M.G.; Eleştirel İnceleme - İ.L., D.E., A.M.G.

KAYNAKLAR

1. Popper HH. Interstitial lung diseases can pathologists arrive at an etiology based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462:1-26. [CrossRef]
2. İlvan A. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarına genel bakış (Tanım, tarihçe, epidemiyoloji, risk faktörleri). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Tropics* 2013; 6:1-4.
3. Amar RK, Jick SS, Rosenberg D, Maher TM, Meier CR. Drug/radiation-induced interstitial lung disease in the United Kingdom general population: incidence, all-cause mortality and characteristics at diagnosis. *Respirology* 2012; 17:861-8. [CrossRef]
4. Şenyiğit A. İlaçlarla ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2:394-401.
5. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6:63-74. [CrossRef]
6. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012, 13:39. [CrossRef]
7. Camus P. The drug induced respiratory disease. Website, department of pulmonary medicine and intensive care, University Hospital Dijon, France, 2012. Available from: <http://www.pneumotox.com/pattern/index>.
8. Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs* 1986; 32(Suppl 1):1-11. [CrossRef]
9. Jones GR, Malone DN. Sulphasalazine induced lung disease. *Thorax* 1972; 27:713-7. [CrossRef]
10. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69:733-8. [CrossRef]
11. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002; 19:756-64. [CrossRef]
12. Yeşilova Z, Kantarcioğlu M, Erçin CN, Safalioğlu M, Kilciler G, Koç E, et al. Sulfasalazine induced hypersensitivity: a case report of DRESS syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20:298-9. [CrossRef]
13. Pulmonary toxicity with long term nitrofurantoin. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23:15.
14. Naidu G, Deepthi P, Karthik K, Das U, Swarnalatha G, Gangadhar T. Nitrofurantoin induced interstitial lung disease. *Indian J nephrol* 2014; 24:405. [CrossRef]
15. Williams T, Eidus L, Thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982; 81:766-8. [CrossRef]
16. Erasmus JJ. Drug induced lung injury. *Semin Roentgenol* 2002; 37:72-81. [CrossRef]
17. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:151-83. [CrossRef]
18. Romagnoli M, Bigliuzzi C, Casoni G, Chilosi M, Carloni A, Dubini A, et al. The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: a case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25:36-45.
19. Topçu F, Akyıldız L. Nonkemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı Cilt 2*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010:2505-30.
20. Ulubaş B, Sahin G, Ozer C, Aydın O, Özgür E, Apaydin D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23:249-51.
21. Baillie J. Sulfasalazine and pulmonary infiltrates. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:77.
22. Moss SF, Ind PW. Time course of recovery of lung function in sulphasalazine-induced alveolitis. *Respir Med* 1991; 85:73-5. [CrossRef]