



Mesalamin'e Bağlı Akciğer Toksisitesi

Lung Toxicity Due To Mesalamine

Ali İhsan Yıldız, Sibel Özkurt, Göksel Kiter, Zahide Alaçam, Belgin Erkan Aydoğan

Özet

Mesalamin, inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılan bir ilaç olup başka ilaçlar gibi interstisyel akciğer hastalığına sebep olabilmektedir. Ülseratif Kolit (ÜK) nedeni ile mesalamin tedavisi almakta olan 39 yaşında kadın hasta, öksürük, halsizlik, nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral yamalı konsolidasyonlar görüldü. Klinik ve radyolojik bulguların, ülseratif kolitin akciğer tutulumuna bağlı olabileceği veya mesalamine bağlı akciğer toksisitesi olabileceği düşünüldü ve mesalamin tedavisi kesildi. İzleminde, 10 gün sonraki akciğer grafisinin başvuru sırasındakine göre belirgin düzeldiği görüldü. Hastanın solunumsal şikâyetleri de geriledi. Sonuç olarak; inflamatuvar barsak hastalığının akciğer tutulumu yerine mesalamine bağlı akciğer toksisitesi düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Mesalamin, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, İlaça bağlı interstisyel akciğer hastalığı, ilaç toksisitesi.

Abstract

Mesalamine, a widely used drug for inflammatory bowel disease, could cause pulmonary interstitial disease, like many other drugs. A 39-year-old woman with ulcerative colitis (UC) admitted with cough, dyspnea, and fatigue. Bilateral patchy alveolar infiltrations were seen on chest x-ray and tomography. Mesalamine was terminated, as the reaction was believed to be potentially caused by CU or due to the pulmonary toxicity of the drug. At the follow-up visit after 10 days, the initial infiltrations on chest radiograph improved. The patient's respiratory complaints had decreased significantly. As a result, mesalamine-induced lung toxicity was considered instead of lung involvement in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Mesalamine, Inflammatory Bowel Diseases, Drug-induced interstitial lung disease, Lung toxicity.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli.

Department of Pulmonology, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 22.06.2012 **Accepted (Kabul tarihi):** 02.10.2012

Correspondence (İletişim): Ali İhsan Yıldız, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli
e-mail: aliihsanyildiz33@gmail.com



Mesalamin (5-Aminosalisilik Asit) ve Sulfapiridin gibi Sülfasalazin grubu ilaçlar elli yılı aşkın süredir ülseratif kolit (ÜK) tedavisinde kullanılmaktadırlar. Birçok ilaç gibi interstisyel akciğer hastalığına sebep olduğu bilinmekteyken Sülfasalazin grubu ilaçlar içinden sadece mesalaminin akciğer toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir (1). Mesalamin'in akciğer toksisitesi ilk kez 1968 yılında Collina tarafından rapor edilen bir olgu ile gösterilmiş (2), daha sonra 1984 yılında Wang ve arkadaşları (3) tarafından olgu serileri sunulmuştur. Mesalamin tedavisi ile ilişkili akciğer toksisitesi olguları genel olarak nadir görülse de son yıllarda daha sık oranda bildirilmektedir. ÜK tedavisine yönelik mesalamin kullanımına bağlı gelişen akciğer toksisiteli olgumuzu sunarken akciğer tutulumu yaptığı bilinen hastalıkların tedavisinde yer alan ilaçların da pulmoner toksisiteye sebep olabileceklerinin akılda tutulması ve pulmoner toksisite etiyolojisini aydınlatmak için bu olasılığın da değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU

Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta 2 hafta önce başlayan ve giderek artan öksürük, halsizlik ve ilerleyici nefes darlığı şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Daha önce başvurduğu klinikte akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar saptanması nedeni ile jenerik ismini hatırlayamadığı antibiyotik tedavisi başlandığı ancak şikâyetlerinde azalma olmadığı öğrenildi. Hastamızın tıbbi öyküsünde, 4 ay önce ishal şikâyeti ile gastroenteroloji polikliniğine başvurduğu ve kolonoskopik biyopsi ile ülseratif kolit (ÜK) tanısı konduğu bilgisi vardı. Tedavi için mesalamin (500 mg; 3x2 tablet) kullanmaktaydı. Mesalamin dışında kullandığı başka bir ilaç yoktu. Daha önce ÜK hastalığının barsak dışı bir tutulumu saptanmamıştı. Yakın zamanda seyahat öyküsü, meslekse maruziyet, kimyasal maruziyet ve tüberküloz maruziyeti öyküsü yoktu. Sigara ve alkol alışkanlığı yoktu.

Fizik muayenesinde; solunum sayısı 20/dk, vücut sıcaklığı 38.0°C (aksiller), kalp hızı 100/dk, sistemin kan basıncı 100/70 mmHg, oda havasında oksijen saturasyonu %92 olarak bulundu. Solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde inspiratuvar ince raller oskülte edildi, ronküs duyulmadı. Periferik lenfadenopati, çomak parmak bulgusu yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemesinde; hemogram bulgularından patolojik olanlar; beyaz küre sayısı 21.000/mm³, nötrofil %76, eozinofil %5 oranında idi. Arteriyal kan gazları incelemesinde (oda havasında) pH: 7.40, PaCO₂:30mmHg, PaO₂:58mmHg ve oksijen satürasyonu %92 idi. Sedimantasyon (97 mm/saat) ve CRP (13mg/dl) yüksekliği saptandı. Tam idrar tetkiki normal olarak sonuçlandı. Elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri ve tümör marker sonuçları normal değerlerdeydi. Balgam direk bakışı ve boyalı bakışında mikroorganizma görülmedi. Balgam kültüründe ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. Ateş yüksekliğinde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. PPD testi ise anerjik olarak ölçüldü.

nu %92 idi. Sedimantasyon (97 mm/saat) ve CRP (13mg/dl) yüksekliği saptandı. Tam idrar tetkiki normal olarak sonuçlandı. Elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri ve tümör marker sonuçları normal değerlerdeydi. Balgam direk bakışı ve boyalı bakışında mikroorganizma görülmedi. Balgam kültüründe ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. Ateş yüksekliğinde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. PPD testi ise anerjik olarak ölçüldü.



Şekil 1: Mesalamin tedavisi öncesi akciğer grafisi.

Hastayı kliniğimize yatırdıktan sonra klaritromisin 500mg 2x1 intravenöz ve ateş yüksekliği için oral parasetamol tedavileri başlandı.



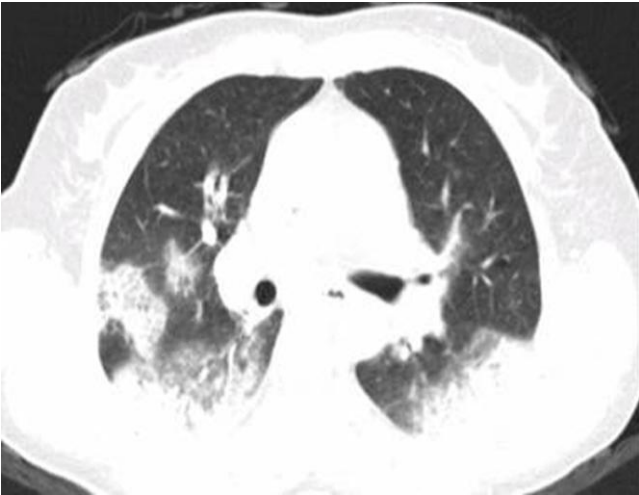
Şekil 2: Mesalamin tedavisinin 4. ayında sağ orta zonda daha belirgin bilateral infiltrasyon alanları.

Mesalamin tedavisi öncesindeki akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen (Şekil 1) hastanın yakınmalarla başvurusu sırasında çekilen akciğer grafisinde sağ orta zonda daha belirgin bilateral infiltrasyonlar (Şekil 2) ve toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral buzlu cam alanları, yamalı alveoler infiltrasyonlar ve her iki alt lobda konsolidasyon alanları görüldü (Şekil 3,4).

Solunum fonksiyon testinde; FEV1:1.83 lt (beklenenin %78'i), FVC:2.09 lt (beklenenin %75'i) ve CO difüzyon kapasitesi (DLco) beklenenin %57'si olarak ölçüldü.



Şekil 3: Toraks bilgisayarlı tomografi (mediasten penceresi); her iki alt lobda periferik konsolidasyon alanları.



Şekil 4: Toraks bilgisayarlı tomografi (parankim penceresi); sağ alt lobda alveoler infiltrasyonlar ve buzlu cam alanları, her iki alt lobda periferik konsolidasyon alanları.

Bronkoskopik incelemede endobronşial sistem normal olarak değerlendirildi. Hastada bronkospazm ve oksijen satürasyonunda düşme gelişmesi üzerine transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmadan işlem sonlandırıldı. Balgam ve bronkoskopik lavaj örneklerinde bakteri, mantar ve mikobakteri kültürlerinde üreme olmadı.

Bronkoskopik lavaj örneğinin sitolojisinde de tümör hücreleri görülmedi.

İleri inceleme olarak transtorasik trucut iğne biyopsisi (TTİB) ya da VATS ile akciğer wedge biyopsi planlandı. Ancak hasta kabul etmediği için doku tanısına yönelik herhangi bir işlem yapılmadı. Öncelikli olarak mesalamin toksisitesi düşünülerek ilaç kesildi (konu ile toplanan ilgili bilgiler ve www.pneumotox.com adresinden yapılan aramada benzer olgu sunumlarına da rastlanması üzerine). Gastroenteroloji konsültasyonunda, hastanın ÜK hastalığının aktif olmadığı için kortikoterapi ya da başka bir ilaç tedavisi uygulanmasının bu aşamada gerekli olmadığı belirtildi.

Hasta, mesalamin tedavisi kesilerek taburcu edildi. Hastamızın 10 gün sonraki poliklinik kontrolünde yakınmalarında gerileme olduğu öğrenildi. Bu sıradaki akciğer grafisinde daha önceki infiltrasyonların gerilediği görüldü (Şekil 5). Solunum fonksiyon testinde FEV1:2.11 lt (beklenenin % 89'u) , FVC:2.63 lt (beklenenin % 95'i), DLco beklenenin % 68'i olarak ölçüldü ve önceki sonuçlara göre iyileşme saptandı.



Şekil 5: Mesalamin kesildikten sonraki akciğer grafisi.

Birinci ay sonundaki kontrolünde, ishalinin yeniden ortaya çıkması üzerine Gastroenteroloji konsültasyonu sonrası hastaya metil prednizolon ve azatioprin tedavileri başlandı.

Hastamız, mesalamin toksisitesi tanısından sonraki 4. ayında yakınması olmaksızın izlenmektedir. Gastroenteroloji servisinin önerileri ile azatioprin tedavisi alırken ÜK hastalığı kontrol altındadır.

TARTIŞMA

Akciğerde bilateral yaygın infiltrasyonlar saptanması üzerine kliniğimize gönderilen hastamızın öyküsünde, ÜK hastalığına bağlı kullanmakta olduğu Mesalamin dışında dikkat çeken bir durum yoktu. Gönderilen kültürler ve sitoloji ile pnömoni ve kanser ayırıcı tanıları ekarte edildi. Bronkoskopi esnasında satürasyon düşüklüğü olması nedeni ile bronkoalveolar lavaj ve transbronşial uç biyopsi yapılamadı, CD4/CD8 ayırımı için örnek alınamadı. Bu nedenle intersitisyel birçok hastalığın tanı ve ayırıcı tanılarına gidilemedi. Sarkoidoz, organize pnömoni, bronkoalveolar karsinom, ilaca bağlı pulmoner toksisite gibi birçok ayırıcı tanı için kesin sonuç sağlayan TTİB işlemi hasta kabul etmediği için yapılamadı.

İnterstitiyel akciğer hastalığı (İAH) nadir görülen bir hastalık olup, inhale edilen maddeler, ilaç kullanımı, kollajen doku hastalıkları başta olmak üzere birçok nedeni vardır. İlaça bağlı İAH gelişiminden sorumlu 200'den fazla ilaç bildirilmiştir (4). İAH nedeni olduğu bilinen bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da İAH'a yol açabildiği için kimi zaman ayırımın yapılması güç olabilmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalıkları; artrit, artralji, perikardit, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, oküler inflamasyon, faringeal ülserasyon ve venöz trombüs gibi barsak dışı tutulumlar yapabilir (5). Camus ve ark.(6) inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı akciğer tutulumunu hava yolu hastalığı, interstitiyel tutulum, nekrotik parankimal nodül ve serozit olarak gruplandırmışlardır. Bu çalışmada, organize pnömoni %12, interstitiyel akciğer hastalığı %18, eozinofili ile birlikte olan pulmoner infiltrasyonlar %3 oranlarında bildirilmekteyken seride mesalamine bağlı akciğer toksisitesi olgusu bulunmamaktadır. Mesalaminin birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Baş ağrısı, ishal, bulantı ve kolitin kötüleşmesine sebep olabilmektedir (7). Mesalaminin yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada 1700 hasta değerlendirilmiş ve mesalamine bağlı akciğer hastalığı saptanmamıştır (8). Hastamızda ÜK'e bağlı barsak dışı tutulum bulguları yoktu. Saptanan akciğer bulgularının da ÜK'in akciğer tutulumuna bağlı olarak mı yoksa mesalaminin yan etkisi olarak mı ortaya çıktığı aydınlatılmıyordu. İlacın kesilmesinden kısa süre sonra ve başka bir tedavi uygulanmaksızın hastanın kliniğinin ve akciğer grafisinin düzelmesi mesalamine bağlı ilaç toksisitesini desteklemekteydi. Öncelikli olarak hasta için en az risk taşıyan yaklaşımı seçtik. Bilateral konsolidasyonlar ve buzlu cam alanları, restriksiyon bulguları, her iki bazalde duyulan inspiratuvar ince raller İAH ön tanısını akla getirmekteydi. ÜK'in barsak dışı tutulumu kabul edip tedaviye eklenecek kortikosteroid ile hem ilaç

yan etkisi riski doğacak hem de altta yatan nedeni aydınlatmak güçleşecekti. Bu durumda gastroenteroloji bölümünün de görüşü alınarak herhangi bir tedavi verilmeksizin izlem yapılması kararı verildi. Böylece ilaç akciğeri ön tanımızın da kesinleşeceği görüşündeydik.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan, akciğerde nodül ve konsolidasyon saptanan bir olguya tedavi için verilen mesalamin ile hastanın nefes darlığı gibi semptomlarının, parankimal lezyonların ve karın ağrısı şikâyetlerinin gerilediği bildirilmektedir (9). Hastamız ÜK tanısı aldığı anda solunumsal şikâyetleri yoktu ve akciğer radyogramı normaldi. Mesalamin tedavisinin 4. ayında şikâyetleri başlamıştı. Mesalamin tedavisi kesilince de parankimal lezyonlar ve klinik bulgular düzelmışti. Yani olgumuzdaki tablo ÜK'in akciğer tutulumundan çok mesalamine bağlı akciğer toksisitesiyle uyumluydu.

Mesalaminin ilaca bağlı akciğer hastalığı yaptığı daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir (7,8,10). Akciğer toksisitesinin ortaya çıkış mekanizması bilinmemekle birlikte lenfosit stimülasyonuna bağlı immün bozukluğun sebep olduğu alveolit veya mesalaminin doğrudan alveolar kapiller yatağa olan toksik etkisi üzerinde durulmaktadır (11). Hastamızda akciğer biyopsisi ile ilaç toksisitesine bağlı gelişen alveolar ve interstitiyel değişiklikleri gösteremesek de mesalamin tedavisi kesildikten sonra akciğer grafisinde ve solunum fonksiyon testlerindeki düzelme, benzer değişikliklere neden olabilecek diğer etkenlerin dışlanması, mesalamine bağlı akciğer hasarını doğrular nitelikteydi.

Foster ve arkadaşlarının (10) mesalamine bağlı akciğer toksisitesi gelişen 11 hastayı derledikleri çalışmada, hastaların yaş ortalaması 47 ve büyük çoğunluğunun kadın olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda ortalama 10,7 aylık mesalamin kullanımı sonrasında akciğer toksisitesi gelişmişti. Hastamız ise 39 yaşında bir kadın hastaydı. Mesalamini 4 ay gibi kısa bir süre kullandıktan sonra akciğer bulgularının geliştiği saptandı. Yine Forster ve ark.'nın çalışmasında olguların hepsinde metil prednizolon tedavisi ile iyileşme saptanırken, olgumuzda yakın izlem altında sadece mesalamin tedavisini sonlandırarak iyileşme sağlanmıştır. Başka çalışmalarda da mesalamin tedavisinin kesilmesinin tedavi için yeterli olduğu vurgulanmaktadır (11,12).

Sonuç olarak, mesalamin de birçok ilaç gibi İAH'a sebep olabilmektedir. Klinik ve radyolojik bulguları birçok hastalıkla karışabilmektedir. Mesalamin, uzun yıllardır kullanılan bir ilaç olmasına karşın toksisite gelişen olguların son yıllarda daha çok yayınlanması mesalaminin akciğer hastalığı yaptığına ilişkin bilgilenildiğinin bir göstergesidir.

Kesin tanı için biyopsinin yararı tartışılmaz bir durum olsa da çeşitli nedenlerle biyopsi yapılamayan olgularda radyolojik bulguların yol göstericiliği ile tanıdan kuşkulunup, ilaç kesildikten sonra klinik ve radyolojik bulguların düzelmesi de tanı koymada yardımcıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Jain N, Petrucci C, Bandyopadhyay T. Mesalamine lung toxicity. *Conn Med* 2010; 74: 265-7.
2. Collins JR. Adverse reactions to salicylazosulfapyridine (azulfidine) in the treatment of ulcerative colitis. *South Med J* 1968; 61: 354-8. [[CrossRef](#)]
3. Wang KK, Bowyer BA, Fleming CR, Schroeder KW. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with sulfasalazine. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 343-6. [[CrossRef](#)]
4. Limper AH, Rosenow EC. Drug induced pulmonary disease. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1971-94.
5. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401-12.
6. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151-83.
7. Peppercorn MA. Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 50-60.
8. Brimblecombe R. Mesalazine : a global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 172: 66. [[CrossRef](#)]
9. Akpınar EE, Gülhan M, Değertekin H, Ataoğlu Ö. Thorax as an extraintestinal target for inflammatory bowel disease *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59: 312-5. [[CrossRef](#)]
10. Foster R, Zander D, Mergo P, Valentine J. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathological manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 308-15. [[CrossRef](#)]
11. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, Nakao H, Kohno K, Komuro Y, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999; 66: 69-72. [[CrossRef](#)]
12. Reinoso MA, Schroeder KW, Pisani RJ. Lung disease associated with orally administered mesalamine for ulcerative colitis. *Chest* 1992; 101: 1469-71. [[CrossRef](#)]