

## ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE YÜKSEK REZOLUSYONLU BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI: METOTREKSAT KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ, PROSPEKTİF BİR YILLIK ÇALIŞMA

### RESULTS OF PULMONARY FUNCTION TESTS AND HIGH RESOLUTION COMPUTER TOMOGRAPHY FINDINGS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP WITH METOTREXATE USAGE, A PROSPECTIVE ONE YEAR STUDY

Emel Ekşioğlu<sup>1</sup>, Zeynel Güldoğan<sup>2</sup>, Hikmet Fırar<sup>3</sup>, Aytül Çakıcı<sup>4</sup>

#### ÖZET

Romatoid Artritte (RA) akciğer tutulumu sıktır. Metotrexat (MTX) başta olmak üzere çeşitli ilaçlar akciğer yan etkisi yapabilirler. Bu çalışmada düşük doz MTX ve diğer baz tedavileri kullanan 36 RA'lı hastada prospektif olarak bir yıl içinde Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve Yüksek Rezolasyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) bulgularındaki değişimleri değerlendirmek amacı ile planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, ilaç kullanım öyküleri ve akciğer semptomları kaydedildi. 36 RA'lı hastaya bir yıl aralıkla SFT ve YRBT yapıldı. Birinci yıl kontrolünde MTX kullanan ve kullanmayan hastaların YRBT'lerinde anlamlı değişiklik olmamıştır, ancak SFT'de FEV1 ve FVC'de MTX kullananlarda bir yıl içinde anlamlı düşme kaydedilmiştir. RA tedavisinde MTX halen ilk seçeneklerden olduğu için, akciğer semptomu olmayan RA popülasyonunda dahi periyodik olarak noninvasif bir tetkik olan SFT'nin değerlendirilmesi, ancak ciddi klinik bulgular olduğunda daha pahalı ve radyasyon riski olan YRBT'nin yapılması tarafımızca önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, solunum fonksiyon testleri, yüksek rezolasyonlu akciğer tomografisi, metotrexat

#### SUMMARY

Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis (RA) is frequent. Several drugs used in the treatment of RA, mainly methotrexate (MTX) may cause pulmonary side effects. This study is planned to evaluate the changes in High Resolution Computed Tomography (HRCT) and Pulmonary Function Tests (PFT) in a year interval in 36 RA patients under low dose MTX and other disease modifying drugs therapy. The demographic properties, drug usage and pulmonary symptoms were recorded. There were no change of HRCT findings neither in the patients under MTX therapy nor in the patients under other therapies was recorded; however, significant decrease was found in FEV1 and FVC, in the patients under MTX therapy after one year. As MTX is still the first choice in RA treatment, we recommend the evaluation of PFT periodically which is a noninvasive procedure even in RA patients without pulmonary symptoms. HRCT as an expensive method which has a radiation risk is suggested to be advised in more serious clinical findings.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, pulmonary function tests, high resolution computed tomography, metotrexate

#### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Dr. Emel Ekşioğlu; Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara

- 1 Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Uzman Doktor
- 2 Sağlık Bakanlığı Nevşehir Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Uzman Doktor
- 3 Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Başasistan
- 4 Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Klinik Şefi

## GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) poliartrit, erosiv sinovit ve ekstraartiküler bulgularla giden kronik, progresif, otoimmün bir hastalıktır (1,2). Akciğer tutulumu sık görülen bir organ tutulumudur. Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT), Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT), bronkoalveolar lavaj bu hastalarda akciğer tutulumunu gösteren testlerdendir (3). Herhangi bir akciğer semptomu olmayan RA'li hastalarda bile %70'lere varan YRBT patolojisi-ne rastlanmıştır (4).

RA'da kullanılan ilaçlardan metotreksat (MTX), TNF $\alpha$  blokörleri, sülfasalazin (SLZ) akciğerde toksik ya da immunsupresif etkileri ile patolojiye neden olabilirler (1,5). Düşük doz metotreksat tedavisi (<20mg/haf) RA'da sıklıkla kullanılan baz tedavidir, bu tedavide en sık rastlanılan akciğer patolojisi %0.3-11.7 ile görülen akut hipersensitivite pnömonisidir (6-8). İnterstisyel akciğer fibrozisi, nonkardiojenik pulmoner ödem ve plörit ile akciğer nodülleri diğer sık görülmeyen yan etkilerdir (7).

Bu çalışma düşük doz MTX ve diğer baz tedavileri kullanan RA'li hastalarda prospektif olarak bir yıl içinde SFT ve YRBT bulgularındaki değişimleri değerlendirmek amacı ile planlandı.

## MATERYAL VE METOD

Ankara SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine ardışık olarak başvuran en az 3 aydır baz tedavi alan RA'li hastalar incelendi. Hastalara RA tanısı 1987 American Collage of Rheumatology kriterleri ile konulmuştu (9). Tuberküloz, silikoz, asbestoz ve sigara özgeçmişli olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akciğer semptomları (öksürük, balgam veya dispne) ve RA için kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta tek başına ya da kombinasyon olarak MTX alanlar, ikinci grupta ise diğer hastalık modifiye edici ajanları kullananlar vardı. MTX dozu 7,5-15mg/hafta arasında değişmekteydi. Çalışma süresi içinde hastalık modifiye eden ilaçları çeşitli nedenlerden dolayı değişenler çalışma dışına çıkarıldı.

Tüm hastalara ön bilgilendirme yapıldıktan sonra çalışma başında ve 12. ayda torax YRBT ve SFT yapıldı. Torax YRBT Elscint CT Twin scanner ile 10 mm aralıklarla 2 mm genişliğinde seri çekimler yapıldı. Elementer radyolojik bozukluklar kaydedildi. Tüm sonuçlar aynı göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. SFT Jaeger marka cihaz ile çalışıldı. Tüm testleri aynı teknisyen yaptı. Forced vital kapasite (FVC), 1. saniyede forced ekspiratuvar volüm (FEV1) ve FEV1/FVC değerlendirildi. Tüm testler Amerikan Toraks Birliği kriterlerine göre standardize edildi (10). FEV1'de azalma ile birlikte FEV1/FVC oranındaki düşüklük obstrüktif bozukluk, normal veya yüksek FEV1/FVC oranı ile birlikte FVC'de azalma restriktif bozukluk bunların kombinasyonu ise kombine defekt olarak kabul edildi (11).

Çalışma başlangıç ve sonunda YRBT, SFT değerleri karşılaştırıldı. Paired T ve chi square testleri kullanıldı. p<0.05 ise anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 11 versiyonunda hesaplandı.

## SONUÇLAR

Çalışmaya 81 hasta alındı. 45 hasta çalışma süresince etkisizlik ya da yan etki nedeniyle ilaç değiştirdiği, ya da takiplere gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Yan etki nedeniyle ilaç değiştirenlerde akciğer yan etkisine bağlı ilaç değişimi olmadı. Kalan 36 hastanın istatistiksel analizleri yapıldı.

31 olgu (%86.1) kadın 5 olgu (%13.9) erkekti. MTX kullanan ve kullanmayan hasta gurupları 18 kişiden oluşuyordu. MTX kullanan hasta gurubunda 6 olgu yalnız MTX kullanırken, 12 olgu salazopirin veya klorokin ile kombine MTX kullanıyordu. MTX kullanmayan hastalar ise tek başına ya da kombine şekilde SLZ, leflunomid ya da klorokin kullanıyorlardı. MTX kullananların yaş ortalaması 46.8 8.1 iken, kullanmayanların 55.1 8.1 idi (p>0.05). Hastalık süresi ise MTX kullananlarda 9.17 5.9 yıl iken kullanmayanlarda 11.28 7.8 yıl idi (p>0.05). Başlangıç YRBT değerlendirmeleri yapıldığında MTX kullanmayan grupta patolojik akciğer bulguları diğer gruba göre fazla bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05) (Tablo 1). MTX kullanan hastaların

9'unda (%50), kullanmayanların ise 13'ünde (%72.2) en az bir akciğer semptomu (öksürük, balgam veya dispne) mevcuttu.

MTX kullanan ve kullanmayan olgularda 12 ay sonunda YRBT'de değişikliğe rastlanılmadı. Tablo 2 'de YRBT sonuçlarının ayrıntıları görülmektedir.

SFT'lerde MTX kullanan grupta 3 hastada kombine tip bozukluk vardı. MTX kullanmayanlarda ise 1 hastada restriktif, 4 hastada kombine bozukluk saptandı. SFT'nin 12. ay kontrolünde MTX kullanan grupta FEV1 ve FVC değerleri belirgin azaldı ( $p<0.05$ ). MTX kullanmayan grupta da bu değerlerde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Çalışma süresinde hiçbir hastada hipersensivite pneumonisi gelişmedi.

## TARTIŞMA

RA tedavisinde MTX en sık tercih edilen tedavi seçeneğidir. Halen klinik çalışmalar MTX'a bağlı akciğer toksisitesinin nadir görülen ancak fatal bir yan etki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle klinisyen bu yan etki konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Bu çalışmada MTX kullanan ve kullanmayan hastalarda toraks YRBT'de oniki ay süresince değişikliğe rastlanmamıştır. Çalışma başlangıcında MTX kullananlarda diğer guruba göre nodül görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda MTX tedavisinin nodül formasyonuna neden olabileceği ya da var olan nodülü, büyütebileceğini gösterilmiştir (7,12). Bizim araştırmamızda ise MTX kullanan hastaların çalışma süresi içinde nodüller büyümemiştir ya da yeni nodül gelişmemiştir. Literatürde MTX'e bağlı akciğer tutulumunda prospektif olarak YRBT çalışmaları yapılmıştır (13). Tanıdan ortalama bir ay sonra yapılan YRBT'de akciğer opasitelerinde gerile-

**Tablo I**

Metotreksat kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında yaş ve YRBT değerleri

| Parametreler | MTX kullanan n=18 | MTX kullanmayan n=18 |
|--------------|-------------------|----------------------|
| Yaş (yıl)    | 46.8±8.1          | 55.1±8.1             |
| YRBT Normal  | 8 (%44.4)         | 4 (%22.2)            |
| Patolojik    | 10 (%55.6)        | 14 (%77.8)           |

**Tablo II**

Metotreksat kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında yaş ve YRBT değerleri

| YRBT BULGULARI                 | MTX(+) |        | MTX(-) |        | Başlangıç N=36 | 12 ay n=36 |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|----------------|------------|
|                                | Başl.  | 1. yıl | Başl.  | 1. yıl |                |            |
| Fibrotik bant                  | 4      | 4      | 9      | 9      | 13 (%36)       | 13 (%36)   |
| İnterlobüler septal kalınlaşma | 2      | 2      | 6      | 5      | 8 (%22.2)      | 7 (%19.4)  |
| Bronşektazi                    | 3      | 4      | 5      | 5      | 8 (%22.2)      | 9 (%25)    |
| Amfizem                        | 3      | 3      | 4      | 4      | 7 (%19.4)      | 7 (%19.4)  |
| Subplevral nodül               | 4      | 4      | 0      | 0      | 4 (%11.1)      | 4 (%11.1)  |
| Retikülodümler opasite         | 1      | 2      | 2      | 2      | 3 (%8.3)       | 4 (%11.1)  |
| Plevral kalınlaşma             | 3      | 3      | 1      | 1      | 4 (%11.1)      | 4 (%11.1)  |
| Fibrozis                       | 1      | 1      | 3      | 3      | 4 (%11.1)      | 4 (%11.1)  |
| Buzlu cam görünümü             | 1      | 1      | 4      | 3      | 5 (%13.8)      | 4 (%11.1)  |
| Hava kisti                     | 1      | 1      | 1      | 1      | 2 (%5.6)       | 2 (%5.6)   |
| Peribronşial kalınlaşma        | 1      | 1      | 1      | 0      | 2 (%5.6)       | 1 (%2.8)   |
| Parankimal nodül               | 2      | 2      | 1      | 1      | 3 (%8.3)       | 3 (%8.3)   |
| Bal peteği görünümü            | 0      | 0      | 1      | 1      | 1 (%2.8)       | 1 (%2.8)   |
| Subplevral çizgi               | 0      | 0      | 1      | 1      | 1 (%2.8)       | 1 (%2.8)   |
| Plevral effüzyon               | 0      | 0      | 1      | 0      | 1 (%2.8)       | 0          |
| Konsolidasyon                  | 0      | 0      | 1      | 0      | 1 (%2.8)       | 0          |

**Tablo III**  
Metotreksat (MTX) kullanan ve kullanmayan hasta guruplarında başlangıç ve 12. ay SFT değışiklikleri

| Parametreler              | Başlangıç Değerleri | 1. yıl değerleri | Ortalama Değişiklik (%) | 95% Güven Aralığı | P değeri |
|---------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| MTX kullanan grup N=18    |                     |                  |                         |                   |          |
| FEV1 (litre)              | 2.74±0.96           | 2.56±0.94        | 0.18                    | 0.03, 0.32        | 0.021*   |
| FVC (litre)               | 3.05±0.98           | 2.86±1.00        | 0.19                    | 0.01, 0.37        | 0.042*   |
| FEV1/FVC (%)              | 88.13±7.41          | 87.81±6.85       | 0.32                    | - 2.99, 3.64      | 0.864    |
| MTX kullanmayan grup N=18 |                     |                  |                         |                   |          |
| FEV1 (litre)              | 2.15±0.64           | 2.10±0.69        | 0.05                    | - 0.08, 0.19      | 0.440    |
| FVC (litre)               | 2.53±0.71           | 2.40±0.72        | 0.13                    | - 0.04, 0.29      | 0.128    |
| FEV1/FVC (%)              | 85.03±11.73         | 84.94±10.04      | 0.09                    | - 3.47, 3.64      | 0.959    |

\*: p<0.05 \*\*: p<0.01

me olduğu ancak altta yatan fibrosis durumunda bulguların gerilemediği gösterilmiştir. Rutinde RA'li hastaların akciğerlerinin yıllar içinde ne olduğuna dair araştırmaya ise rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamız ilaç değiştirmeksizin yapılan bir yıl sonraki YRBT'leri değerlendirdiği için diğer çalışmalardan farklıdır.

Çalışmanın başlangıcında FEV1 ve FVC seviyeleri MTX alan hastalarda diğer gruba göre daha yüksekti. Ancak bu grupta 12 ay sonra FEV1 ve FVC seviyeleri anlamlı olarak düştü, diğer grupta ise değişiklik olmadı. Bazı çalışmacılar MTX tedavisi sırasında SFT'de değişiklik olmadığını ifade etmektedirler (14-16). Saag ve ark. ise kümülatif MTX tedavisi sonrası FVC'de düşme olduğunu göstermişlerdir (17). Beyeler ve ark. düşük doz intramüsküler MTX tedavisi alanlarda FVC seviyesinin düşmediğini, ancak FEV1 seviyesinin düştüğünü kaydetmişlerdir (18). Ancak genel olarak bu düşüşlerin minor olduğu düşünülmekte olup rutin olarak MTX tedavisi alanlarda SFT yapılması önerilmemiştir (19).

Bu çalışma prospektif olarak RA'li hastalarda hem YRBT hem de SFT'lerin incelendiği bir araştırmadır. Çalışmamızda sadece MTX alan bir hasta gurubu ile MTX almayan hasta gurubunda toraks YRBT ve SFT hakkında yorum yapmak daha iyi olurdu. Ancak kliniğimizde takip edilen hasta grubunda genelde kombine ilaç tedavisi uygulanmış olduğu için çalışmayı bu şekilde gerçekleştiremedik. SLZ kullanan hastalarda pulmoner komplikasyonlar oldukça nadirdir. Amos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma-

da 774 RA'li hastanın 11 yıllık takibinde herhangi bir patoloji saptanmamıştır (20). Akciğere yan etkileri değişik, eozinofilik pnömoni, fibrozisle birlikte olan ya da olmayan interstisiyel inflamasyon olabilir (5), genelde ilaç kesilmesi gerektiren ciddi bir tablo hakim olabilir. Literatürde olgu bildirimleri şeklinde yayınlar vardır (21). Bizim MTX ile kombine SLZ kullanan hastalarımızda hiç bu şekilde ilaç kesme gerektiren bir tablo olmadığı için SFT bozukluğunun SLZ'e bağlı olmadığını düşündük. Klorokine bağlı ise literatürde hiç akciğer patolojisine rastlanılmamıştır. Leflunomide bağlı gelişen interstisiyel pnömoni olguları bildirilmiştir (22). Bu çalışmada MTX kullanan grupta leflunomid kullanımı yoktu. Bizim çalışma gurubunda SFT yaş olarak daha genç olan MTX kullanan hasta gurubunda anlamlı bir şekilde bir yıl süresinde düşme gösterdi. Daha yaşlı bir hasta gurubu akciğer patolojisine daha fazla eğilimli olabilir. Bu da bize SFT'nin MTX'in akciğer patolojisini monitorize etmede önemli bir yeri olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak RA'li hastalarda bir yıllık süre içinde MTX kullanan ve kullanmayan hastaların YRBT'lerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Ancak SFT'lerde MTX kullananlarda bir yıl içinde anlamlı düşme kaydedilmiştir. MTX'in halen RA tedavisinde ilk seçeneklerden olduğu gözönünde tutulacak olursa akciğer semptomu olmayan RA'lı hastalarda dahi periyodik olarak noninvaziv bir tetkik olan SFT'nin yapılması, ancak ciddi klinik bulgular olduğunda daha pahalı ve radyasyon riski olan YRBT'nin yapılması tarafımızca önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In Textbook of Rheumatology. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed) 4th ed. Philadelphia, 1993. 874-911.
2. American College of Rheumatology Ad Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-22.
3. Biederer J, Schnabel A, Muhle C et al. Correlations between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: evaluation by HRCT. *Eur Radiol* 2004; 14: 272-80.
4. Ardiç FA, Öken O, Yorgancıoğlu ZR et al. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 213-8.
5. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002; 19: 756-64.
6. Barrera P, Laan RF, Van Riel PL et al. Methotrexate related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-9.
7. Cannon GW. Methotrexate: Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 917-27.
8. Libby D, White DA. Thoracic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19: 809-21.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
10. American Thoracic Society. Standardisation of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1107-136.
11. Hancox B. Akciğer fonksiyon testleri el kitabı. İstanbul: AND Dan, Eğ, Yay Lmt St., 2004.
12. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 867-71.
13. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y et al. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 231-6.
14. Dawson JK, Graham DR, Desmond J et al. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002; 41: 262-7.
15. Crook AD, Furst DE, Helmers RA et al. Methotrexate dose not alter pulmonary function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 60.
16. Jeurissen ME, Boerbooms AM, Festen J, et al. Pulmonary functions in rheumatoid arthritis, a double blind study of azathioprine and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 90.
17. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK et al. Rheumatoid arthritis lung disease: Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1711-9.
18. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ et al. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate; a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 446-52.
19. Khadadah ME, Jayakrishnan B, Al-Gorair S et al. Effect of methotrexate on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis - a prospective study. *Rheumatol Int* 2002; 22: 204-7.
20. Amos RS, Pullar T, Bax DE et al. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis toxicity in 774 patients maintained for 1 to 11 years. *Br Med J* 1986; 293: 420-3.
21. Machanda S, Rees PJ. A case of severe reversible lung disease caused by sulphasalazine. *Int J Clin Prac* 1999; 53: 233-5.
22. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 346-53.