

# Düşük doz amiodaron kullanımına ikincil gelişen pulmoner toksisite

Pulmonary toxicity due to low dose amiodorone usage

Serdar Kalemci<sup>1</sup>, Gökçen Şimşek<sup>2</sup>, Can Sevinç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**Yazışma adresi:** Serdar KALEMCI, <sup>1</sup>Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Tel: 0 505 698 43 12, E-Mail: skalemci79@mynet.com

## Özet

Amiodaron supraventriküler ve ventriküler aritmilerde kullanılan grup III antiaritmiktir. Amiodarona bağlı pulmoner toksisite hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Uzun süreli (ortalama 5 yıl) ve 400 mg/gün üzeri kullanımlarda pulmoner toksisite gelişebilmektedir. Bu yazında, düşük doz amiodaron kullanımı sonrası gelişen ve başarılı bir şekilde tedavi edilen pulmoner toksisite olgusunu sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** amiodoron, granülomatoz enflamasyon, pulmoner toksisite

## Abstract

Amiodarone is a group III antiarrhythmic agent, which is used for supraventricular and ventricular arrhythmia. The pulmonary toxicity due to amiodarone is the major complication which threatens the life. Long-term usage (more than 5 years) of the amiodarone and the dosages of over 400 mg/day might cause pulmonary toxicity. In this report, we aimed to present a successfully treated pulmonary toxicity which developed after low dose amiodarone usage.

**Key words:** amiodarone, granulomatous inflammation, pulmonary toxicity

## Giriş

Amiodaron supraventriküler ve ventriküler aritmilerde kullanılan grup III antiaritmiktir. Amiodarona bağlı pulmoner toksisite hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Pulmoner toksisite %5-15 oranında ortaya çıkmakta olup mortalitesi %5-10 arasında değişmektedir (1). Pulmoner toksisitenin semptomları dispne, öksürük, göğüs ağrısı, kilo kaybı, subfebril ateş yüksekliği olup interstisyal pnömoni, pulmoner nodül, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), pulmoner hemoraji ve ölüm gelişebilmektedir. Direkt akciğer grafileri, bilgisayarlı tomografi ve galyum sintigrafisi pulmoner patolojiyi görüntülemede oldukça faydalıdır. Laboratuar değerlerinde özellikli bir bulgu yoktur. En çok önerilen fonksiyonel test difüzyon kapasitesi ölçümlü olup, normal değerlerin %15 altına düşen azalma olması anlamlıdır. Tedavi gerektiren durumlarda ilaçın kesilmesi yanında günde 0,5 mg/kg olacak şekilde kortikosteroid kullanılmakta ve tedavi yaklaşık olarak 2 ile 6 ay arasında sürdürülmektedir (2, 3).

## Olgu sunumu

Altmış dokuz yaşında erkek hasta öksürük, balgam ve nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon, atrial fibrilasyon, gut, geçirilmiş bypass operasyonu olan hastanın, soygeçmişinde özellik yoktu. 40 paket-yıl sigara, 40 yıl 70 cc alkol tüketim öyküsü vardı. Muhasebeci olarak memurluk yaptıktan sonra, yaklaşık 15 yıldır emekli olarak yaşamını sürdürmekte idi. Hayvan besleme öyküsü tanımlamıyordu. Dört yıl evvel atrial fibrilasyon nedeni ile 200 mg/gün amiodaron başlanmış olan olgu, nefes darlığı ve öksürük şikayetleri ile dış merkeze

başvurmuş. Pnömoni nedeniyle nonspesifik antibiyoterapi başlanmış ancak izleminde şikayetlerinin geçmemesi ve balgam şikayetinin de eklenmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiştir. İleri tetkik amacı ile Göğüs Hastalıkları Servisine yatırıldı.

Fizik muayenesinde TA: 130/70 mmHg, Nabız: 80/dakika, Ateş: 37,5 C idi. Solunum sistemi muayenesinde solunum seslerinde bilateral azalma ve bibaziler raller saptandı. Ekstremitelerde pretibial ödemleri ve her iki ayak sırtı lokalizasyonunda döküntüleri gözlandı. Diğer sistem muayeneleri olağan idi. Biyokimyasal incelemelerde; aspartat aminotransferaz: 64 (normal 1-40) U/L, arter kan gazında pH: 7,41, PaCO<sub>2</sub>: 38,2 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 59,9 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 24,9 mmol/l, Satürasyon: %91 saptandı. Çekilen akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda (KTO) artış ve bazallerde retiküler vasıflı dansite artımları izlendi (Şekil 1). İlacı bağlı akciğer hastalığı düşünerek yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YCBT) çekildi. YCBT' de bilateral buzlu cam alanları, interlobüler septal kalınlaşma, fibrozis ve kardiyomegalı izlendi (Şekil 2). Bronkoskopi yapıldı. Gönderilen örneklerde üreme saptanmadı. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da CD4/CD8 oranı: 0,77 olarak saptandı. Sitolojik incelemede malignite ile ilişkili bulgu gözlenmedi. Transbronşial akciğer biyopsisi; histiosit hücre topluluklarının görüldüğü granülomatoz iltihap olarak raporlandı. Serum anjio converting enzim (ACE) düzeyi normal sınırlardaydı. Solunum fonksiyon testinde FEV<sub>1</sub>: 2,14 L (%63), FVC: 2,52 L (%56), FEV<sub>1</sub>/FVC: %85 DLCO: 15,3 (%52), DLCO/VA: 3,35 (%87) saptandı. Romatolojik belirteçleri negatif saptandı. Romatoloji bölümünce değerlendirilen hastada öykü, fizik muayene ve serum değerleri ile ön planda romatolojik

hastalık düşünülmeli. Amiodaron kullanımına bağlı akciğer toksisitesinde histiosit hücre topluluklarının gözlendiği granülomatöz iltihap beklenen bir durumdur. Hastamızda ön planda amiodaron kullanımına bağlı akciğer toksisitesi düşünürlerek olgumuza peroral 32 mg/gün dozunda prednizolon başlandı. Bir ay sonra elde edilen kontrol YÇBT (Şekil 3) ve akciğer grafisinde belirgin radyolojik düzelleme olduğu izlendi (Şekil 4). Tedaviye doz azaltılarak devam edilen hastanın kontrol solunum fonksiyon testinde FEV<sub>1</sub>: 2,94 L (%90), FVC: 3,41 L (%80), FEV<sub>1</sub>/FVC: %86, DLCO: 14,4 (%51), DLCO/VA: 3,02 (%78) saptandı. Hastanın steroid dozu kademeli olarak azaltılıp, gün aşırı 4 mg dozda toplam 6 aya tamamlandı. Tedavi kesildikten sonraki birinci yıl kontrolünde radyolojik ve klinik olarak tam düzelleme olduğu görüldü.

### Tartışma

Amiodaron amfobilik bir ajandır ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Lipofilik natüründen dolayı adipoz doku, karaciğer ve akciğer dokusunda birikir. Mekanizması tam olarak bilinmese de akciğer toksisitesini T lenfositleri aracılığı ile direkt akciğer dokusuna zarar vererek veya immünite aracılı hipersensivite mekanizması ile gösterir. Akciğer toksisitesinin semptomları dispne, non-produktif öksürük, kilo kaybı, subfebril ateşdir. Akciğer toksisitesini artıran sebepler; 50 yaşından büyük olmak, 400 mg/gün üzeri dozda ilaç kullanımı, yüksek kilolu olmak ve bilinen akciğer hastalığı olması, kardiyotorasik ameliyat geçirmiş olmak sayılabilir (4).

Bilateral yamasal asiner dansite artımları ve buzlu cam dansitesi en sık görülen radyolojik görünümelerdir. Galyum 67 sintigrafisindedede tutulum izlenebilir. Laboratuvar bulgular non spesifikir. Sedimentasyon ve beyaz küre yüksekliği görülebilir (5).

Radyolojik ve klinik bulgulara ilaveten biyopsi

materyalinde kronik interstiyel pnömoni ve intraalveoler makrofaj birikimi saptanması ile amiodaron pulmoner toksisite tanısı konulabilir (6). Uzun süreli (ortalama 5 yıl) ve 400 mg/gün üzeri kullanımda pulmoner toksisite riski artımla beraber düşük dozda kullanımında pulmoner toksisite riskinin az olduğu bilinmektedir (7). Ott ve arkadaşları, sekiz hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada düşük doz amiodaron kullanımı ile pulmoner toksisite gelişebileceğini göstermişlerdir (8).

Mihalis ve arkadaşları post koroner arter by-pass operasyonu geçiren ve sonrasında atrial fibrilasyon gelişen bir olguda düşük doz amiodaron tedavisi uygulamışlar, ardından olguda pulmoner toksisite gelişliğini göstermişlerdir (9). Bizim olgumuzda da düşük doz amiodaron kullanımı sonrası pulmoner toksisite gelişliğini destekleyen bulgular söz konusudur. BAL'da elde edilen CD4/CD8 oranının ilaca bağlı akciğer hastalıklarında ve hipersensitivite pnömonisinde düşmesi, bağ dokusu hastalığına bağlı akciğer tutulumunda artması beklenir. Bu sonuç ön tanımızı desteklemektedir. Granülomatöz enflamasyonun hipersensitivite pnömonisinde de saptanabilmesi nedeniyle, ilaca bağlı akciğer hastalığının ayrıca tanısında anamnezde etken maruziyetinin olmaması ve BAL'da eozinofilik yanıtın <%20 den az olmasıdır. Diffüz interstiyel akciğer hastalıkları arasında granülomatöz enflamasyonla seyreden diğer iki hastalık sarkoidoz ve Langerhans Hücreli Histiyositoz'dur. Sarkoidoz için özellikle laboratuvar farklılıklar, Langerhans Hücreli Histiyositoz'dur için radyolojik bulgular ayrıcalıklı niteliktir.

Sonuç olarak; düşük dozaj amiodaron kullanımı sonrası pulmoner toksisite gelişibileceğini ön görüp ayrıcalıklı tanısının iyi yapılması gerekmektedir. Steroid tedaviye iyi yanıt alınabilmektedir.

*Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)*

### Referanslar

1. Kennedy J Jr I. Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 119-29
2. Conte SC, Pagan V, Murer B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: clinical, radiological and histological pattern. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 24-26.
3. Joelson J, Kluger J, Cole S, Conway M. Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroid therapy. *Chest* 1984; 85: 284-86.
4. Camus P, Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65-75.
5. Rotmansch HH, Liron M, Tupiński M, et al. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-3.
6. Kennedy, JL, Myers, JL, Plumb, VJ, et al Amiodarone pulmonary toxicity: clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147: 50-55
7. Ashrafiyan, H, Davey, P Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest* 2001; 120: 275-282
8. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003; 123: 646-51.
9. Mihalis A, Panagiotis HO, Nicolaos A, Maria M. Acute fatal post CABG Low dose amiodarone lung toxicity. *Asian cardiovasc thorac ann* 2007; 15: 66-68