

Olgu Sunumu

Amiodaron'a Bağlı Ender Bir Komplikasyon: Yaygın Alveolar Hemoraji

Alper KARARMAZ *, Pelin ÇORMAN DİNÇER *, Firuz ÇELİKOĞLU **

ÖZET

Antiarritmik olarak sıkça kullanılan bir ilaç olan amiodaronun nörolojik, oftalmik, kutanöz, hepatik ve pulmoner yan etkileri bilinmektedir. Kullanım süresi ve miktarına bağlı olarak pulmoner toksisite bulguları gözlenir. Pulmoner yan etkiler % 10-17 oranında görülür ve genellikle interstisiyel pnömoni şeklindedir. Bu olgu sunumunda, hızlı ventrikül cevaplı akut atrial fibrilasyon nedeniyle amiodaron tedavisi başlanan bayan hastada amiodaronun ender bir komplikasyonu olan yaygın alveolar hemoraji irdelenmiştir.

SUMMARY

A Rare Complication of Amiodarone: Diffuse Alveolar Hemorrhage

Amiodarone, a frequently used antiarrhythmic drug is known for having neurological, ophthalmic, cutaneous, hepatic and pulmonary side effects. Signs of pulmonary toxicity are observed dependent on the duration of exposure and the dose administered. Pulmonary complications occur in 10-17 % patients and interstitial pneumonia is the most common one. In this case report we present a female patient with acute atrial fibrillation associated with rapid ventricular response treated with amiodarone who developed diffuse alveolar hemorrhage, a rare complication of amiodarone.

Anahtar kelimeler: atrial fibrilasyon, amiodaron, diffüz alveolar hemoraji

Key words: atrial fibrillation, amiodarone, diffuse alveolar hemorrhage

GİRİŞ

Antiarritmik olarak sıkça kullanılan bir ilaç olan amiodaron'un nörolojik, endokrinolojik, oftalmik, kutanöz, hepatik ve pulmoner yan etkileri bilinmektedir ⁽¹⁾. Amiodaron'a bağlı pulmoner toksisite sıklıkla uzun süreli yüksek dozda kullanıma bağlı oluşur ve pulmoner infeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner tromboembolizm ve restriktif akciğer hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılması gerekir ⁽²⁾. Pulmoner yan etkileri genellikle interstisiyel pnömoni şeklinde görülmektedir ⁽³⁾. Bu olgu sunumunda hızlı geçişli AF nedeniyle amiodaron tedavisi başlanan ve ilaca bağlı ender bir

yan etki olan yaygın alveolar hemoraji (YAH) gelişen bir hasta irdelenmiştir.

OLGU

Doksan dört yaşında kadın hasta hastaneye çarpıntı ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Hastanın perindopril ve atorvastatin kullanma öyküsü vardı. Yapılan ilk muayenesinde şuur açık, koopere, ortopne ve taşipne mevcut (solunum sayısı: 32 dk⁻¹), kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 134 atım dk⁻¹, atrial fibrilasyon (AF) mevcut. Ekokardiyografide segmenter duvar hareket bozukluğu, hafif mitral yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonu % 54 ve transmitral erken diyastolik akım hızının mitral anülüs hareket hızına oranı (E/E') 16 olarak saptandı. Hızlı ventrikül yanıtı AF ve kardiyak astım tanıları ile kardiyoloji servisine yatırılarak tedavisine başlandı. AF için amiodaron (Cordarone, Sanofi Aventis) başlandı. 150 mg 15 dk.'da yükleme dozunu takiben 900 mg % 5 dekstroza içinde 24 saatte uygulandı. Hastanın kullandığı ilaç-

Alındığı tarih: 19.01.2014

Kabul tarihi: 17.02.2014

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

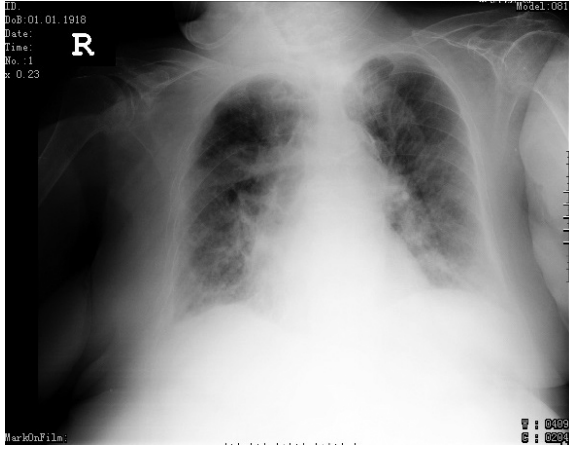
** Bayındır Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Pelin Çorman Dinçer, S.B. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cad. No: 41 Üst Kaynarca, Pendik - İstanbul
e-mail: pelincorman@yahoo.com

Tablo 1. Bazı kan gazı parametreleri ve PaO₂/FiO₂ oranları.

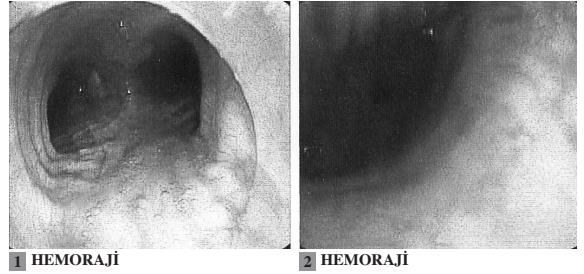
	Yoğun bakıma kabulde	Ventilatörde RM sonrası	Ventilatörde kanama durduğunda
pH	7.44	7.38	7.46
PaO ₂ (mmHg)	53	180	220
PaCO ₂ (mmHg)	28	34	41
BE	-5.1	-4.9	4.3
Laktat (mmol)	2.2	2.1	1.6
PaO ₂ /FiO ₂	88	300	440

RM: rekrutment manevrası



Şekil 1.

larına devam edilerek tedaviye metoprolol, enoksaparin ve furosemid eklendi. Yatışının 3. günü solunum sıkıntısı artan hasta yoğun bakıma alındı. Yoğun bakım kabulünde, şuur konfüze, dispne ve taşipne (30 soluk dk⁻¹) mevcut, kan basıncı 145/86 mmHg, SpO₂ % 79, nabız 104 atım dk⁻¹, AF devam ediyordu. Akciğer grafisinde yeni bilateral alveolar infiltrasyon, hipotermi (35.2°C), lökositoz (8.000 mm⁻³'den 16.000 mm⁻³'e) ve CRP artışı (14 mg L⁻¹'den 68 mg L⁻¹'ye) olan hasta, hastane kökenli pnömoni olarak değerlendirildi (Şekil 1). Kültürleri alındıktan sonra, imipenem 4x500 mg iv başlandı. Yüz maskesi ile 10 L dk⁻¹ oksijen soluyan hastanın SpO₂'si % 84 idi ve hastaya noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) başlandı. NIMV'a rağmen, saatler içinde hipoksi artan ve hemoptizisi olan hasta orotrakeal entübe edildi ve ventilatöre bağlanarak (GE Datex-Ohmeda Engström Carestation) volüm garantili iki düzeyli basınç uygulamaya izin veren BILEVEL VG modunda, FiO₂ 0.6, PEEP 10 cmH₂O, tidal volüm 500 ml, frekans 12 dk⁻¹, inspiryum/ekspiryum oranı 1:2 olacak şekilde ventilasyona başlandı. PEEP titrasyo-



Şekil 2.

nu ventilatörün fonksiyonel rezidual kapasite (FRC) modülü kullanılarak yapıldı. Endotrakeal tüp içinden kanaması olan hastaya bronkoskopi planlandı. Yapılan bronkoskopide yaygın alveolar hemoraji görüldü (Şekil 2). Bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı fakat kanamanın artabileceği endişesi ile biyopsi alınmadı. BAL sonrası kademeli basınç artışı yöntemi ile rekrutment uygulandı. Koagülasyon testlerinde aPTT 32 saniye INR 1.2 trombosit 280.000 mm⁻³ ve d dimer 320 ng ml⁻¹ (referans: < 250 ng ml⁻¹) idi. Enoksaparin tedavisi kesildi. Olgunun kan gazı değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Yoğun bakımda yapılan transtorasik ekokardiyografi bulguları kardiyoloji servisinde yapılan ile benzerdi. Ayırıcı tanı için antinötrofil stoplazmik antikor (ANCA), antinükleer antikorlar (ANA), bronko alveolar lavaj sitolojisi ve kültürleri çalışıldı. Amiodaron dışında hiçbir etyolojik faktör izole edilemediğinden, olgu amiodaron'a bağlı yaygın alveolar hemoraji olarak takip edildi. Amiodaron kesilerek tedavisine metilprednizolon 1 g eklendi. Amiodaron'un kesilmesini takiben 2 gün içinde kanaması durdu ve solunum fonksiyonları düzeldi. Fakat 3. gün yine alveolar hemoraji başladı, hipoksi derinleşti. Takip eden günlerde gelişen sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle yoğun bakım yatışının 13. günü hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

YAH alveolar kapiller membranın hasarlanması veya inflamasyonuna bağlı alveolar alana kanama ile meydana gelir ⁽⁴⁾. Bu klinik tablo 3 farklı histopatolojik formda görülebilir. Sistemik vaskülitler, bağ dokusu hastalıkları, difenilhidantoin, propiltiourasil gibi bazı ilaçlar kapillerit şeklinde bir inflamasyona neden olarak alveolar hemoraji oluştururlar. İkinci tablo ise şiddetli olmayan, inflamasyon bulgusu gözlenmeyen ve yalnızca kanamayla seyreden bir tablodur ve

etiolojisinden bazı bağ dokusu hasarları, antikoagulan tedavi, mitral stenoz ve pulmoner ven oklüzyonuna neden olan hastalıklar sorumludur. Yaygın alveolar hasar ile seyreden 3. forma infeksiyonlar, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner infarkt, amiodaron, kokain, penisilamin gibi ilaçlar neden olur ⁽⁴⁾.

AF'si olan hastalarda diastolik disfonksiyonun tanısında E/E' oranının kullanılması önerilmektedir ⁽⁵⁾. Hem ilk hastaneye kabulünde hem de yoğun bakımda hız kontrolü yapılmışken E/E' oranı 15'in üzerinde olan olgumuzun hastaneye başvuruındaki yakınmalarının diastolik kalp yetmezliği nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Fakat takip eden günlerde klinik seyir ortaya çıkan akut akciğer patolojisi ile kötüleşmiştir. Hastamızın bronkoskopik ve laboratuvar bulguları inflamasyonla birlikte seyreden bir alveolar hemoraji formuna uymaktaydı. Kliniğin akut başlangıçlı olması nedeniyle ilk olarak pnömoniye bağlı ARDS olabileceğini düşündük. Fakat mekanik ventilasyona başlandığında 88 olan P/F oranı, bronkoskopi ve BAL sonrası uygulanan rekrutment ve FRC modülü ile yapılan PEEP titrasyonu sonrası 300'e, kanamanın durduğu dönemde de 440'a ulaştı (Tablo 1). Bu nedenle ARDS tanısından uzaklaştık. YAH ayırıcı tanısında akut başlangıcı nedeniyle PTE de dikkate alınmalıdır. PTE tanısında d dimerin özgünlüğü yüksek iken, duyarlılığı düşüktür. Hoo ve ark. ⁽⁶⁾ klinik skor ile birlikte d-dimer için eşik değer olarak 1000 ng ml⁻¹ kullanıldığında özgünlüğün maksimuma (1.0), eşik değer olarak 3000 ng ml⁻¹ kullanıldığında ise duyarlılığın en yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Olgumuzun d-dimer düzeyi bu değerlerden oldukça düşüktü. Akciğer grafisinde ve bronkoskopide hipoksiyi açıklayabilecek bulgular olması, rekrutment sonrası P/F oranı hızla artması ve ekokardiografide sağ kalp yüklenme bulgularının gözlenmemesi nedeniyle PTE için ileri tetkik düşünmedik.

YAH'a neden olabilecek bir diğer patolojide vaskülitlerdir. ANCA, klinik özellikler, tedavi ve prognoz açısından birbirine çok benzeyen, küçük çaplı damar vaskülitlerinin tanısında oldukça önemlidir ⁽⁷⁾. Olgumuzda ANCA negatif gelmesi bizi vaskülit tanısından da uzaklaştırdı. Sistemik lupus eritematozis, Goodpasture sendromu, sistemik sklerozis gibi YAH

etiolojisinde rol oynayabilecek bağ dokusu hastalıklarının tanısında ANA sıklıkla kullanılan testlerden birisidir ⁽⁸⁾. Öykü, sistemik başka bir bulgu olmaması ve ANA negatifliği, bağ dokusu hastalıklarından kaynaklı bir YAH olasılığını da dışlamamıza yardımcı oldu.

Amiodaron dışında hastanın kullandığı ilaçların hiç birisinin YAH'a neden olabileceğine yönelik veri bulunmamaktadır. YAH etiolojisinde bulunmasa da düşük molekül ağırlıklı heparini kanamayı artırabileceği endişesiyle kestik. Koagülasyon profilinin normal olması bizleri koagülopatiye bağlı bir kanama olasılığından da uzaklaştırdı. BAL kültürleri ve sitolojisi de YAH etiolojisini açıklayabilecek bir sonuç vermediğinden olgumuzdaki alveolar hemoraji tablosunun amiodaron'a bağlı olabileceğini düşündük.

1960'ın başlarından beri aritmi tedavisinde amiodaron başarı ile kullanılmaktadır. Kullanım sıklığındaki artış YAHa fazla yan etki ile karşılaşmamıza neden olmaktadır. Amiodaron'a bağlı pulmoner yan etkiler % 10-17 oranında görülür ve bu hastaların % 10'unda fatal seyreder ^(1,9). Amiodaron'a bağlı pulmoner komplikasyonlara bilinen akciğer hastalığı olan, pulmoner anjiyografi yapılan, kardiyotorasik cerrahi geçiren hastalarda YAHa fazla rastlanır ⁽²⁾.

Amiodaron kullanan hastada öksürük, hemoptizi, ateş, pulmoner infiltratlar, dispne, genel durumun bozulması halinde pulmoner toksisite aklımıza gelmelidir. Oluşum mekanizmasında sitotoksosite ve hipersensitivitenin rol aldığı düşünülmektedir ^(2,10). Akciğer grafisi, klinik ve laboratuvar bulguları pnömoni ve ARDS ile benzerlik gösterdiğinden, özellikle hemoptizisi olan hastalarda bronkoskopinin tanısal değeri yüksektir ⁽³⁾. Erken dönemde bronkoskopi ile hemorajinin tespit edilmiş olmasının olgumuzda tanısal sürecin yönetilmesinde yararlı olduğunu düşünüyoruz. Amiodaron'a bağlı akut pulmoner toksisite ≥ 2 ay süreyle 400 mg gün⁻¹'den fazla kullanımla ortaya çıkabileceği gibi 100 mg gün⁻¹ gibi az dozdan kullanırken haftalar içinde de gelişebilir ^(1,11). Olgumuzda amiodaron uygulamasını takiben 2 gün içinde alveolar hemoraji başlamış ve hastanın kliniği saatler içinde kötüleşmiştir.

YAH tedavisinde destek tedaviye ek olarak, akut solunum yetmezliği yoksa 40-60 mg gün⁻¹ prednizon,

akut solunum yetmezliğinde ise 1 mg gün⁻¹ metilprednizolon önerilmektedir. Tetikleyici ajan olan amiodaron da hemen kesilmelidir ⁽¹²⁾. Olgumuzda tedaviye başlangıçta yanıt aldık. Fakat amiodaron'un uzun etki süreli bir ilaç olması, YAH patofizyolojisinde sitotoksisite ve hipersensitivitenin rol oynaması nedeniyle kanamanın yine başlamış olabileceğini düşünüyoruz.

SONUÇ

Amiodaron kullanan risk grubundaki hastalarda pulmoner fonksiyonlar yakından takip edilmelidir. Solunum sıkıntısı ve özellikle hemoptizisi olan hastaların ayırıcı tanısında yaygın alveolar hemoraji de düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd.** Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988;93(5):1067-1075.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.5.1067>.
PMID: 3282816
2. **Lee W, Ryu DR, Han SS, et al.** Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean Circ J* 2013;43(10):699-701.
<http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2013.43.10.699>.
PMID: 24255655
3. **Behnia M.** Association of alveolar hemorrhage with amiodarone: Role of bronchoscopy. *Tanaffos* 2008;7(2): 75-78.
4. **Marvin I Schwarz, MD.** The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. The web site: <http://www.uptodate.com/contents/the-diffuse-alveolar-hemorrhage-syndromes>.
5. **Nagarakanti R, Ezekowitz M.** Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22(2):111-118.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10840-008-9203-8>.
PMID: 18264747
6. **Hoo GW, Wu CC, Vazirani S, Li Z, Barack BM.** Does a clinical decision rule using D-dimer level improve the yield of pulmonary CT angiography? *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(5):1059-1064.
<http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.4200>.
PMID: 21512071
7. **Çınar M, Pay S.** Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2013; 6(2):35-44.
8. **Birlik AM.** Antinükleer antikorların klinikteki kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2013;6(2):6-23.
9. **Brinker A, Johnston M.** Acute pulmonary injury in association with amiodarone. *Chest* 2004;125:1591-1592.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.4.1591>.
PMID: 15078784
10. **Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd.** Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest* 1988;93(6):1242-1248.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.6.1242>.
PMID: 3286141
11. **Goldstein I, Topilsky M, Segev D, Isakov A, Heller I.** Very early onset of acute amiodarone pulmonary toxicity presenting with hemoptysis. *Chest* 1997;111:1446-1447.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.5.1446>.
PMID: 9149610
12. **Borders CW 3rd, Bennett S, Mount C, Claassen SL.** A rare case of acute diffuse alveolar hemorrhage following initiation of amiodarone: a case report. *Mil Med* 2012;177(1):118-120.
<http://dx.doi.org/10.7205/MILMED-D-11-00208>
PMID: 22338993