

Amiodaronun Pulmoner Toksisitesinin İki Farklı Klinik Formu: Literatür Gözden Geçirmesi Eşliğinde Olgu Sunumları

Two Different Clinical Presentation of Amiodaron Pulmonary Toxicity: Case Reports in the Light of Literature Review

Dilek ÇAKMAKCI KARADOĞAN,^a
Sibel ÖZKURT,^a
Göksel KITER,^a
Ali İhsan YILDIZ,^a
Pınar TUNÇ^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

Geliş Tarihi/Received: 09.09.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2011

İkinci olgumuz Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 31. Ulusal Kongresi "SOLUNUM 2009" (17-21 Ekim 2009, İzmir)'de elektronik poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dilek ÇAKMAKCI KARADOĞAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
cakmakcidilek@yahoo.com

ÖZET Amiodaron, pulmoner toksisiteye neden olduğu bilinen antiaritmik bir ilaçtır. Amiodaronun düşük dozda kullanımında dahi pulmoner toksisite gelişimi bildirilmiştir. Çalışmamızda, amiodaronun günlük 200 mg dozda kullanımına bağlı olarak toksisite gelişen iki olgumuzu sunuyoruz. Birinci olgumuz 3 yıldır amiodaron kullanmaktaydı ve akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde (YÇBT) gezici nitelikte olan ve geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen konsolidasyonlar görüldü. İkinci olgumuz ise 2 yıldır aynı dozda amiodaron kullanıyordu ve YÇBT'de her iki akciğer parankiminde multifokal, daha çok peribronkovasküler yerleşimli konsolidasyon alanları saptandı. Her iki olgumuza da klinik ve radyolojik bulgular ile tamı kondu. Amiodaronun kesilerek kortikosteroid tedavisi verilmesi ile lezyonlar kayboldu.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron; anormallikler, ilaç bağımlı

ABSTRACT Amiodarone is an antiarrhythmic agent that may cause pulmonary toxicity. Pulmonary toxicity cases had been reported even at the use of low doses. We present two cases with amiodarone induced pulmonary toxicity under the dose of 200 mg per day. First case has been using amiodarone for 3 years and on her high resolution computer tomography (HRCT), there were migratory infiltrates which had not respond to antibiotics. Second case had multifocal, commonly around peribronchovascular area, consolidations on HRCT scanning. Both of them diagnosed as amiodaron induced pulmonary toxicity by the clinical and radiological findings. By the withdrawal of amiodaron and treatment with corticosteroids, the consolidations disappeared.

Key Words: Amiodarone; abnormalities, drug-induced

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(2):52-9

İlaç akciğeri, çeşitli ilaçlarla ortaya çıkan ve öykünün ayrıntılı alınması ile tanıya yönelmenin mümkün olduğu bir tablodur. Amiodaron pulmoner toksisite riski yaygın olarak bilinen ilaçlar arasında yer almaktadır. Amiodaron pulmoner fibrozise gidebilecek interstisyel pnömونيye neden olan antiaritmik bir ilaçtır. Amiodarona bağlı akci-

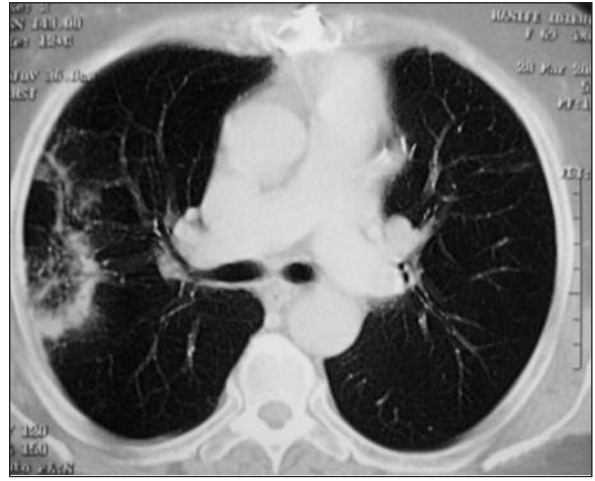
ğer toksisitesi (APT) olguların %5'inde oluşmakta ve %10-20 olguda fatal seyretmektedir. Yarı ömrü 30-60 gün olan amiodaron, yüksek yağ çözünlürlüklü bir ajan olup, fosfolipaz inhibitörlüğü sebebiyle akciğerde fosfolipidlerin birikmesine, alveoler makrofajlar ve diğer hücrelerde inklüzyon cisimciklerinin oluşmasına yol açabilmektedir. Pulmoner toksisite, genellikle akciğer grafisinde ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) difüz infiltratlarla görülen akut veya subakut pnömoni şeklinde olur. Lokalize lezyonlar ise plevral hastalıklar, gezici infiltratlar, tek veya multipl nodüller şeklinde görülebilir. Erken tanı konması halinde prognozu oldukça iyidir. Hastaların çoğunda tanı, amiodaronun kesilmesi ve genellikle 4-12 ay süreyle verilen kortikosteroide iyi yanıtın tedavinin hemen başında alınması ile konur.¹

Akciğerlerde difüz infiltrasyonlar ve lokalize gezici infiltrasyonlarla seyreden iki amiodaron pulmoner toksisitesi olgumuz üzerinden bu tablonun klinik ve radyolojik özelliklerini literatürler eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

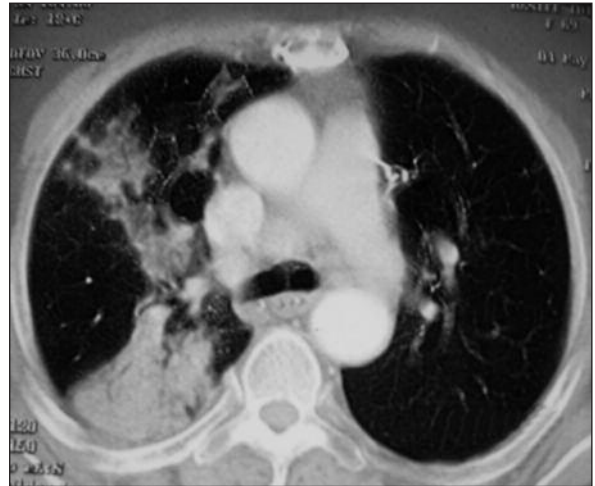
OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

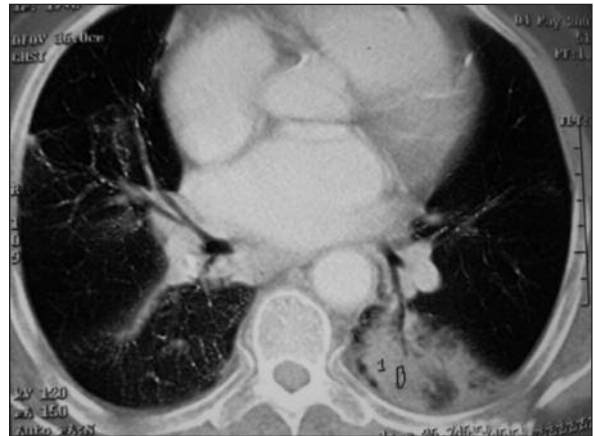
Altmış dokuz yaşında kadın hasta, dört aydır süren öksürük ve çabuk yorulma yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 7 yıl önce geçirilmiş koroner arter baypas greft cerrahisi olması üzerine yapılan kardiyak değerlendirmesi normal saptanmış. Dış merkezde değerlendirilen hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde; sağ akciğerde belirgin olmak üzere bilateral alt loblarda konsolidasyon ve sağdaki konsolide alanın çevresinde buzlu cam görünümü izlenmiş (Resim 1). Tam kan sayımında beyaz küre sayısı $17000/\text{mm}^3$ ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) $140 \text{ mm}/1\text{s}$ aat saptanması üzerine pnömoni tanısı ile 1 ay süreyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmiş. Bu dönemde gönderilen balgam aside dirençli basil (ARB) boyamaları negatif saptanmış. Bir ay sonraki kontrol toraks BT'de; sağ alt lobdaki konsolidasyon gerilemiş ancak, sağ üst lob ve sol alt lobda konsolide alanlarda artış saptanmış (Resim 2, 3). Mevcut bulgular ile takip edilen hastanın bun-



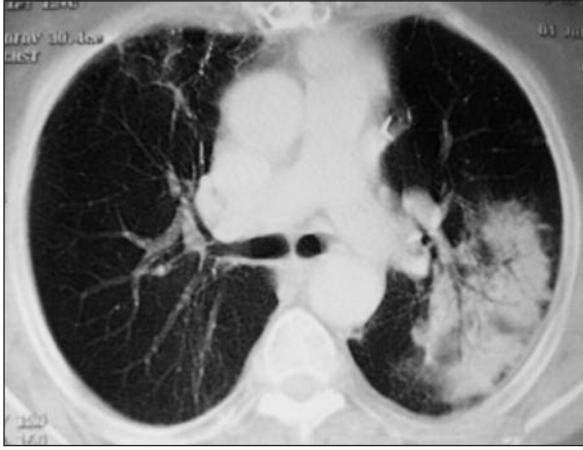
RESİM 1: Sağ akciğerde çevresinde buzlu cam görünümü olan konsolidasyon, 1. olgu, ilk BT kesiti.



RESİM 2: Sağ üst lobda konsolidasyonlarda artış, 1 ay sonraki BT kesiti, 1. olgu.



RESİM 3: Sol alt lobda konsolidasyon, 1 ay sonraki BT kesiti, 1. olgu.



RESİM 4: Sol akciğerdeki konsolidasyon alanlarında progresyon, 3 ay sonraki BT kesiti, 1. olgu.

dan iki ay sonraki toraks BT'sinde, sağ akciğerdeki konsolidasyonlarda hemen tama yakın gerileme ve sol akciğerde progresyon saptanmış (Resim 4).

Bu aşamada hastanın bölümümüze başvurusunda öksürük ve çabuk yorulma dışında yakınması olmadığı öğrenildi. Genel durumu iyi, konjonktivalar soluk görünümdeydi. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Öz geçmişinde; koroner arter hastalığı ve buna bağlı olarak 7 yıl önce koroner arter by-pass greft cerrahisi öyküsü vardı. Bisoprol, amiodaron (yaklaşık 3 yıldır) 200 mg/gün dozda, ramipril ve aspirin (2-3 yıldır) kullanıyordu.

Tam kan sayımında beyaz küre sayısı 9730 mm³, Hb:11,6 g/dL, eozinofil oranı %11,5; ESH 102/1 saat saptandı.

Hastamızda amiodarona bağlı akciğer toksisitesi gelişmiş olduğu düşünülüp kardiyo-lojiye de danışılarak ilacı başka bir antiaritmik ile değiştirildi.

Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da, %46 makrofaj, %55 lenfosit, %4 polimorfonüveli lökosit saptandı. Hastaya 32 mg/gün metilprednizolon oral yoldan başlandı. Tedaviden iki ay sonraki toraks BT'de her iki akciğer üst loblarında buzlu cam görünümü ve bundan üç ay sonraki toraks BT'de ise bilateral yaygın mozaik patern görüldü. Solunum fonksiyon

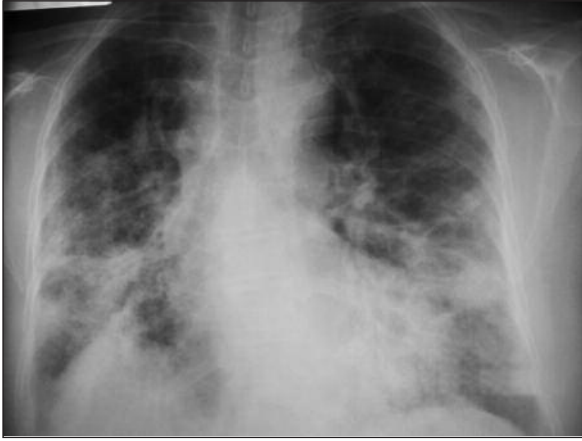
testine başlangıçta koopere olamadığı için değerlendirilemeyen hastanın kontrollerde beklenenin %68'i olan FVC değeri, tedaviden 3 ay sonra beklenen değerine %81'ine kadar yükseldiği gözlemlendi.

Metilprednizolon tedavisi, klinik ve radyolojik düzelme ile giderek azaltılan dozlarda 6 ay verildikten sonra kesildi.

OLGU 2

Altmış altı yaşında kadın hasta, halsizlik, nefes darlığı ve öksürük yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık 1,5 aydır süren yakınmalarına yönelik çeşitli antibiyotikler verildiği ancak yakınmalarının geçmediği öğrenildi. Öz geçmişinde; diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve ventriküler aritmisi mevcuttu. Koroner arter hastalığı nedeniyle de 2 kez koroner anjiyografi yapılmıştı. Ventriküler aritmi için 2 yıldır 200 mg/gün dozda amiodaron kullanmaktaydı. Solunum sistemi muayenesinde, bilateral orta zon ve bazallerde kaba raller ve yer yer squake duyuldu. Akciğer grafisinde bilateral orta zon ve bazallerde heterojen dansite artışı ve YÇBT'sinde, her iki akciğer parankiminde multifokal, daha çok peribronkovasküler yerleşimli konsolidasyon alanları saptandı (Resim 5, 6). Arter kan gazı değerleri (oda havasında); pH: 7.46, PaCO₂: 28 mmHg, PaO₂: 39 mmHg, HCO₃: 20 mmol/L, O₂ sat: %78 idi. ESH:11 mm/1 saat, CRP:1.92 U/L idi. Solunum fonksiyon testi (SFT)'nde restriktif bozukluk görüldü, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLco) beklenenin %18'i idi. Hastaya fiberoptik bronkoskopi yapıldı, endobronşiyal lezyon saptanmadı. BAL ve transbronşiyal biyopsi (TBB) alındı. BAL sıvısında lenfosit hakimiyeti vardı ve ARB negatif saptandı. TBB nondiagnostikti. Mevcut bulgularla amiodarona bağlı akciğer tutulumu olabileceği düşünülerek amiodaron kesildi ve ilaca bağlı akciğer toksisitesi tanısı ile kortikosteroid tedavisi başlandı.

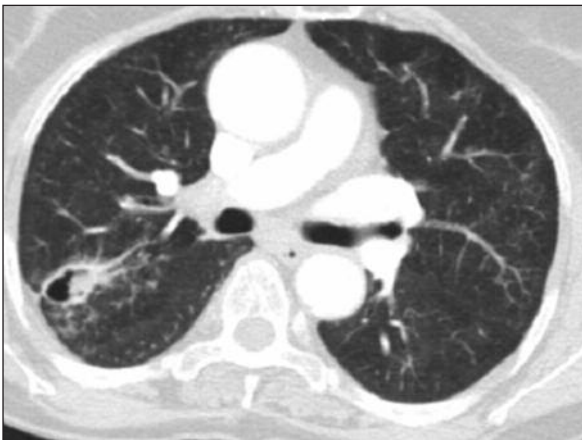
Hastaya metilprednizolon 48 mg/gün dozda oral yoldan başlandı. Diyabet tanısı olması nedeniyle kan şekeri regülasyonu dörtlü insülin tedavisi ile sağlandı. Hastanın oda havasında belirgin hipoksemisi olması nedeniyle



RESİM 5: Akciğer grafisinde bilateral orta zon ve bazallerde heterojen dansite artışı, 2. olgu.



RESİM 6: Her iki akciğer parankiminde multifokal, daha çok peribronkovasküler yerleşimli konsolidasyon alanları, 2. olgu.



RESİM 7: Yaygın buzlu cam alanları ve sağ akciğer üst lob posterior segmentte fungus topu, 2. olgu.

uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ile taburcu edildi.

Üç ay arayla yapılan YÇBT ve SFT takibine göre tedavisi ayarlandı. Tedaviden 3 ay sonraki YÇBT'de konsolidasyonların kaybolduğu, buzlu cam alanlarının sebat ettiği görüldü. Sağ akciğer üst lob posterior segmentte 14x20 mm boyutunda, ince duvarlı ve içerisinde nodüler görünümü olan lezyon izlendi (Resim 7). Kortikosteroidi yarı doza indirilip tedavinin 6. ayında kontrol önerildi. Bu dönemde endokrinoloji polikliniğine başvuran hastanın tiroid sintigrafisinde amiodarona bağlı suprese tiroid bezi ile uyumlu Tc 99m sintigrafisi saptandı.

Altı ay sonraki YÇBT'de, akciğer parankiminde yaygın buzlu cam alanları, alt loblarda minimal interlobuler septal kalınlaşmalar ve sağ üst lob posteriorda fungus topu içeren kavite gözlemlendi. DLco %47, oda havasında alınan kan gazında PaO₂: 87 mmHg saptandı. Bronkoskopik olarak endobronşiyal patoloji yoktu, lavaj ARB bakısı negatifti; mikobakteri kültüründe de üreme olmadı. Fungus topuna yönelik göğüs cerrahisi değerlendirmesinde, hastada hemoptizi olmadığı için izlem dışında ek öneride bulunulmadı.

Klinik ve radyolojik düzelme olması üzerine tedavinin onuncu ayı dolduktan sonra kortikosteroid azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

Amiodarona bağlı pulmoner toksisitenin, difüz infiltrasyonlar ve lokalize gezici infiltrasyonlar yanında birçok klinik ve radyolojik bulguya sahip olabileceği akılda tutulmalıdır. Olgularımızda olduğu gibi, ilişkili durumlarda iyi bir öykü alınması sayesinde invaziv yöntemlere gerek kalmaksızın tanı konabilir ve tedavi sağlanabilir.

Amiodaron, iyottan zengin bir antiaritmik olup günümüzde ventriküler aritmi, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi aritmilerin tedavisinde sıklık-

la kullanılmaktadır. Ancak ilacın sahip olduğu yüksek iyot içeriğinin akciğer, tiroid ve diğer dokular üzerinde olumsuz etkiler yapabilmesi kullanımını sınırlamaktadır.² Amiodaronun yarı ömrü 52,6±23,7 gün, metaboliti olan desetilamiodaronun yarı ömrü ise 61,2±31,2 gündür. Bu nedenle amiodaron tedavisi kesildikten sonra da etkileri devam etmektedir.³ Bu ilacın önemli bir özelliği yüksek lipid çözünürlüğünün olmasıdır. Yağ dokusunda, karaciğer, akciğer ve dalak gibi perfüzyonu iyi olan organlarda birikme eğilimindedir. Geniş dağılım hacmi, oral alındıktan sonra etkisinin geç başlamasına (2-3 güne kadar) ve uzun yarılanma ömrüne (6 aya kadar süren) neden olmaktadır.¹

Amiodaron ve metabolitleri hücre hasarı yapan toksik oksijen radikallerinin üretimini indükleyerek direkt olarak sitotoksik etki ve immünolojik reaksiyon ile indirekt olarak akciğer hasarı yapabilir. APT'de mikroskopik olarak lipid yüklü köpüklü makrofajların alveol boşluklarında biriktiği görülür. Ancak bu lameller inklüzyon cisimciklerini de içeren köpüklü makrofajların kronik amiodaron alan toksisite gelişmemiş hastalarda da olabileceği unutulmamalıdır.¹

APT gelişiminde ilaç dozunun önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Günde 400 mg veya daha fazla kullanımında APT insidansı %5-15 arasında bildirilmişken daha düşük dozlar toksisiteyi önlemek için kullanılmış ve daha düşük bir APT oranı saptanmıştır (%1,6). Oysa kardiyologlarca sık kullanılan doz olan 200 mg/gün dozunda da komplikasyon gelişebilmektedir.⁴ Bizim olgularımızda da toksisite düşük dozda amiodaron kullanımında görülmüştür.

APT görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır ve yaş ile artar. İlginç şekilde APT hassasiyetinde etnik ve ırksal özelliklerin etkisi saptanmıştır. Altta yatan başka akciğer hastalığı olanlar toksisite gelişimine daha hassastır.⁵ Bizim olgularımızın ikisi de kadını ve altta yatan başka bir akciğer hastalığı yoktu.

APT'nin bildirilen klinik formları şunlardır; subakut interstisyel pnömoni, gezici opasiteler ile

karakterize bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP), multipl akciğer nodülleri, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), pulmoner fibrozis ve alveolar hemorajidir.

En sık görülen şekli subakut başlangıçlı alveoler/interstisyel pnömonidir. Bu tabloda hastalarda genellikle amiodaronu aylardır veya birkaç yıldır kullanma öyküsü vardır. Hastalar genellikle progresif nefes darlığı, nonproduktif öksürük, kırgınlık, ateş ve bazen plöritik göğüs ağrısı ile bulgu verir. Hafif olgularda fizik muayenede bir bulgu olmayabilir, ama daha ciddi etkilenen hastalarda difüz raller, hipoksemi ve solunum yetmezliği görülebilir.¹ İkinci olgumuz bu tabloya uymaktaydı; başlangıçtaki hipoksemisi ve DLco'sundaki ciddi düşüklük akciğer hasarının yaygın olduğunu düşündürmekteydi. Tedavi ile birlikte uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonu kondu.

Tipik semptom ve bulgusu olan bazı olgularda, akciğer radyografisinde sıklıkla gezici nitelikte olan yamalı infiltratlar görülür. İleri incelemede, açık akciğer biyopsisi BOOP'u gösterir.^{1,6} Birinci olgumuzda da YÇBT'de gezici infiltratlar görülmüştür, açık akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmadığı için patolojik tanı elde edilmemiştir ancak mevcut tablo klinik ve radyolojik olarak sekonder BOOP ile uyumludur. Miyaki ve ark. da 200 mg/gün dozda amiodaron kullanımına bağlı gelişen ve sağ orta lobdan yapılan transbronşiyal akciğer biyopsisi ile organize pnömoni olduğu saptanan bir olgu yayınlamıştır.⁶

Olağan dışı radyografik bulgusu da tek veya multiple pulmoner nodüller veya kitle-benzeri opasitelerdir.^{1,5,7} Bunlar çoğu kez üst loblarda, sıklıkla periferik yerleşimlidirler. Bu nodüllerin daha önceki bir inflamasyon alanında ilacın birikmesine bağlı olduğu varsayılır. Bunlar lezyondaki Tip 2 pnömositlerde bulunan ilacın zengin iyot yapısına bağlı olarak genellikle yüksek atenüasyonludurlar. Bu nodüllerin fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografide artmış tutulum gösterdikleri unutulmamalıdır.¹ Literatürde 800 mg/gün dozda amiodaron kullanımına bağlı no-

düler amiodaron pulmoner toksisitesi şeklinde bulgu veren dört olguluk bir yayında, tüm olgulara malignite şüphesi nedeniyle açık akciğer biyopsisi ile tanı konulduğu belirtilmiştir.⁷ Jarand ve ark. da sağ üst lobda düzensiz sınırlı 3 cm çaplı kitle şeklinde bulgu veren ve BT eşliğinde ince iğne biyopsisi ile APT tanısı konan bir olgu yayımlamışlardır.⁵

APT'nin en dramatik şekli, akut solunum yetmezliği ile olan hızlı progresyon gösteren difüz pnömonittir ve bu da ARDS'nin tipik bir görünümüdür. Pulmoner anjiyografi için kontrast infüzyonu sonrası ve özellikle kardiyak veya pulmoner cerrahi (özellikle pnömonektomi) yapılan hastalarda tanımlanmıştır.¹ Fabiani ve ark. kardiyak cerrahi sonrası aritmileri önlemek için iki yıldır amiodaron kullanan bir hastada akut pulmoner ödemini taklit eden amiodaron pulmoner toksisitesi saptanan bir olgu yayımlamışlar.⁸

Hastalar, amiodarona bağlı akut pnömonitten sonra progresif olarak gelişen ilerlemiş pulmoner fibrozis ile de gelebilirler (%5-7). YÇBT'de interstisyel, retiküler veya retikülonodüler opasiteler ve traksiyon bronşiektazileri vardır. Bal peteği görünümü idiyopatik pulmoner fibrozistekinden daha azdır.¹

APT'nin diğer bir nadir görülen bulgusu da alveolar hemorajidir. Amiodaron kullanan bir olguda hemoptizi görüldüğünde bu komplikasyon akla gelmelidir.¹

Amiodarona bağlı pulmoner toksisitede SFT genellikle düşük akciğer volümleri ve restriktif patern ile karakterize olmakla birlikte düşük DLco tipik ancak nonspesifik bir bulgu olarak belirtilmektedir. Arteriyel kan gazı değerlerinde ise değişik derecelerde hipoksemi görülür.¹

Laboratuvar bulgularında, nadiren eozinofiliye bağlı lökositoz görülür. Bizim de olgularımızdan birinde eozinofili saptandı.

SFT'lerde genellikle restriktif veya mikst (obstrüktif/restriktif) bir patern görülür. Akciğer difüzyon kapasitesi genellikle azalmıştır. Total akciğer kapasitesinde bazal değerlere göre %15'ten,

DLco'da %20'den daha az bir düşüş amiodaron toksisitesini düşündürmeyeceği gibi, izole DLco düşüşleri de APT için tanısız değildir.¹ Olgumuzda olduğu gibi düşük değerlerin amiodaron kesilerek kortikosteroid tedavisi verilmesinden sonrası yükselmesi tanıyı destekleyebilir.

BAL ve transbronşiyal biyopsi özellikle diğer difüz akciğer hastalıklarını dışlamak bakımından çok önemlidir. BAL'da sıklıkla polimorfonükleer lökositler ve T supresör CD8+ hücrelerde artış olur. Köpüklü makrofajların varlığının, APT ile uyumlu ancak amiodaron kullanan ve toksisite gelişmeyen hastaların neredeyse yarısında da görülebilen bir bulgu olduğu unutulmamalıdır. Ancak, köpüklü hücrelerin yokluğu APT tanısından uzaklaştırabilir. Bazı hastalarda tanı konamadığında, açık akciğer biyopsisi gerekebilir. Ancak, APT'nin toraks cerrahisinden sonra daha da kötüleşmesi sebebiyle olabildiğince bundan kaçınılmalıdır.¹ Her iki olgumuzda da açık akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmadan öykü, klinik, radyolojik özellikler ile APT tanısı konmuş ve tedaviye alınan iyi yanıt ile bu tanı doğrulanmıştır.

Akciğer grafisinde sıklıkla bilateral yamalı veya difüz infiltratlar görülür. Bazı infiltratların buzlu cam görünümü vardır. Özellikle sağ akciğer tutulumunun, özellikle sağ üst lob, daha sık olduğu raporlanmıştır.^{1,5} Birinci olgumuzda da sağ akciğerdeki konsolidasyon alanları daha belirgindi ve başlangıçtaki konsolidasyon alanının çevresinde buzlu cam vardı.

YÇBT, hastalığı göstermede akciğer grafisinden daha sensitiftir. Bu görüntülemeye genellikle bilateral interstisyel, alveoler veya mikst interstisyel ve alveoler infiltratlar görülür. Parankimal infiltratlar tipik olarak yüksek atenüasyona sahiptir ve bu ilacın iyodine özelliğine ve ilacın uzamış yarı ömrüne bağlıdır. Buzlu cam opasitesi YÇBT'de, akciğer grafisine göre daha çok görülür, genellikle periferik dağılım gösterir ve APT'nin erken bulgusu olabilir. Plevral kalınlaşma, özellikle infiltratların en yoğun olduğu alanlarda sık görülür. Plevral efüzyon da tanımlanmış olup daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır.^{1,9} Vernhet ve ark.

reversibl amiodaron pulmoner toksisitesi saptanan 20 hastanın YÇBT bulgularını retrospektif olarak değerlendirmiş. Hastaların tümünün YÇBT'sinde buzlu cam görünümü, 4 kişide konsolidasyon alanları, 11 kişide interlobüler retikülasyonlar, 18 kişide subplevral yerleşim, 2 kişide santral yerleşim, 8 hastada yüksek dansiteli alanlar, 13 hastada plevral kalınlaşma saptanmıştır.⁹ Birinci olgumuzun YÇBT'sinde gezici nitelikte olan konsolidasyon alanlarının bazılarının çevresinde buzlu cam görünümü, ikinci olgumuzda ise peribronkovasküler alanlarda difüz dağılımlı konsolidasyon alanları vardı.

Amiodaronun diğer organlarda da birikme özelliğinden dolayı APT'li hastalar ekstrapulmoner bulgular açısından da incelenmelidir. Literatürde bu olgulara da sık rastlanmaktadır.^{10,11} Bizim ikinci olgumuzda da hipotiroidi saptanmış ve buna yönelik takipleri yapılmaktaydı.

Ayrırcı tanıda pulmoner ödemin eşlik ettiği sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi nedenler öncelikle dışlanmalıdır. Erken veya hafif hastalıkta parankimde artmış galyum tutulumu görülebilir. Galyum tutulumu olması, konjestif kalp yetmezliğine bağlı infiltratlardan ayrımda yardımcıdır ancak bulguları APT'ye spesifik değildir.¹

APT tanısı konar konmaz ilaç derhal kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra rezolüsyonun yavaş olduğu ve iyileşme öncesi bazı derecelerde kötüleşebileceği bildirilmiştir. Bazı yazarlar hastalığın başlangıcı ne kadar yavaş ve sinsi

gelişmiş ise rezolüsyonu da o kadar yavaş olacağını bildirmişlerdir. APT'de sistemik kortikosteroidler önerilir, genellikle oral yoldan metilprednizolon günde 40-60 mg doz ile başlanıp yavaş azaltılarak 4-12 ay kadar devam edilir. Tedaviyi erken sonlandırmaya bağlı relaps olguları bildirilmiştir.¹ Bu da amiodaronun bu hastaların yağ dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Her iki olgumuzda da amiodaronun kesilmesi ve steroidin başlanması ile tedaviye iyi yanıt alınmıştır.

APT, erken tanı konması halinde prognozu genellikle iyi olan ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığıdır. Ancak ilerlemiş hastalığın ölümcül olabileceği veya pulmoner fibrozis ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.

SONUÇ

Amiodaron tedavisi başlanan hastalar olası etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Tedaviye başlamadan önce akciğer grafisi solunum fonksiyon testleri bulgularının kaydedilmesi izlemde yarar sağlar. Önerilen, amiodaron tedavisi sırasında yıllık akciğer grafisi ile izlem yapılmasıdır. Ayrıca ekstrapulmoner yan etkiler için, tiroid ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi yararlıdır. Bizim olgularımızda olduğu gibi tabloya neden olan ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisinin başlanması ile hastalık reversibl seyretmektedir. APT'den korunabilmek için kanıta dayalı öneriler henüz bulunmasa da olası en düşük dozu kullanmak korunmada etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009;16(2):43-8.
2. Punnam SR, Goyal SK, Kotaru VP, Pachika AR, Abela GS, Thakur RK. Amiodarone-a 'broad spectrum' antiarrhythmic drug. *Cardio-vasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10(1):73-81.
3. Ünal N, Gürlek A. [Amiodarone and thyroid]. *Hacettepe Medical Journal* 2005;36(3):152-6.
4. Ertürk A, Konur Ö, Gülhan M, Canbakan S, Çapan N. [Pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy (A case report)]. *Respiratory Diseases* 2006;17(2):83-7.
5. Jarand J, Lee A, Leigh R. Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ* 2007;176(10):1411-3.
6. Miyaki J, Souma S, Narumiya Y, Chiba S. [Case of unilateral organizing pneumonia induced by amiodarone pulmonary toxicity]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009;47(5):393-8.
7. Ruangchira-Urai R, Colby TV, Klein J, Nielsen GP, Kradin RL, Mark EJ. Nodular amiodarone lung disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32(11):1654-60.

8. Fabiani I, Tacconi D, Grotti S, Brandini R, Salvadori C, Caremani M, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12(5):361-5.
9. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac JP. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 2001;11(9):1697-703.
10. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwala J, Barela AD, Opuchlik A, Potulska A, et al. Amiodarone induced pneumonitis and hyperthyroidism: case report. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(9): 524-9.
11. Uçar Hİ, Öç M, Özyüksel A, Öç B, Çapçı S, Yorgancıoğlu C. [Amiodarone induced thyroid dysfunction in a patient who underwent aortic and mitral valve replacement: Case report]. *Turkish Medical Journal* 2008;2(2):92-4.