

Amiodaron Sonrası Akut Toksik Hepatit

Amiodarone Induced Toxic Hepatitis: Case Report

İhsan Sami UYAR,^a
 Mehmet Beşir AKPINAR,^a
 Ahmet Feyzi ABACILAR,^a
 Veysel ŞAHİN,^a
 Faik Fevzi OKUR,^a
 Mehmet ATEŞ^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
 Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 29.08.2012
 Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2012

*Bu çalışma, Türk Kalp Damar Cerrahisi
 Demeği 12. Ulusal Kongresi
 (8-11 Kasım 2012, Antalya)'nde
 poster olarak kabul edilmiştir.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
 İhsan Sami UYAR
 Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Kalp ve Damar Cerrahisi AD, İzmir,
 TÜRKİYE/TURKEY
 ihsansami@hotmail.com

ÖZET Amiodaron klorhidrat, iodinize benzofuran bileşiği olup kardiyak ritim bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte son zamanlarda amiodaron tedavisine bağlı gelişen karaciğer sirozu olguları bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, amiodaron kullanımına bağlı gelişen klinik tezahürler ve karaciğer biyopsisi sonucu elde edilen histopatolojik bulgular tartışıldı. Amiodaron, lipofilik bir madde olması nedeniyle karaciğer gibi yağ dokusundan zengin organlarda özellikle birikir. Etkin bir antiaritmik olan amiodarona ait pek çok yan etki bildirilmiştir, fakat ciddi karaciğer hasarı nadirdir. En sık görülen yan etkiler; tiroid bezinde fonksiyon bozukluğu ve karaciğere ait anormalliklerdir. Amiodaron alan hastaların %1'den daha azında semptomatik hepatik disfonksiyon görülür. İntravenöz amiodaron tedavisi alırken ciddi hepatotoksisite gelişen ve başka bir nedeni bulunmayan iki olgumuzu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron; hepatit

ABSTRACT Amiodarone chlorhydrate is a diiodated benzofuran derivative, and it uses to treat cardiac rhythm abnormalities. However, recently there has been concern for developing liver cirrhosis secondary to amiodarone therapy. In this case report their clinical presentation as well as histological features is discussed in detail. Amiodarone is lipophilic and thus accumulates in lipid laden organs such as the liver. The anti-arrhythmic agent amiodarone is associated with numerous adverse effects, but the serious liver disease is rare. Common side effects include thyroid dysfunction and hepatic abnormalities. Symptomatic hepatic dysfunction occurs in less than 1% of the patients taking amiodarone. We present two cases of amiodarone induced hepatotoxicity in patients who had been treated with intravenous amiodarone.

Key Words: Amiodarone; hepatitis

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2013;25(3):182-6

Kalp cerrahisi sonrası en sık görülen aritmi şekli atriyal fibrilasyon (AF)'dur. Postoperatif gelişen AF durumunda da ilk seçilecek antiaritmik ajan amiodaron (AD)'dur.¹⁻³ Günümüzde uzun süre AD kullanımının karaciğer üzerine bir takım olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu etkiler bazı hastalarda sadece transaminaz seviyelerinde yükseklik şeklinde olduğu gibi, nadiren ciddi ölümcül hepatit ve siroz şeklinde de olabilmektedir. Ancak toksik hepatit tablosu AD kullanan hastaların %1'den daha azında görülür.^{4,5} Biz bu yazımızda, iki olgu nedeniyle, AD kullanımı sonrası akut gelişen ve ölümcül olabilen hepatik yetmezlik olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

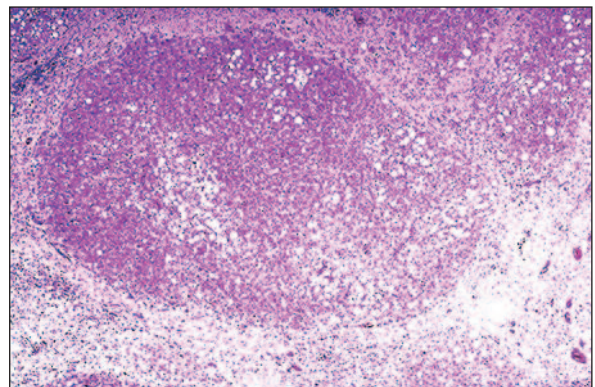
OLGU 1

Altmış dokuz yaşındaki kadın hastanın (ağırlık 54 kg) hikâyesinden 20 yıldan beri mitral kapak hastalığı nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Beş yıldan beri 5 mg/gün metoprolol, 0,25 mg/gün digoksin ve 80 mg/hafta furosemid kullanıyor. Başkaca bitkisel ya da kimyasal ilaç ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Operasyon öncesi dönemde çekilen koroner anjiyografide üç damar hastalığı ve ekokardiyografide (+++/++++) mitral yetmezlik saptandı. Sistem muayenesinde hafif hepatomegali ve (++) pretibial ödem dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar değerlerinin tamamı normal sınırlarda idi. Hastamıza yapılacak cerrahi işlem ve uygulanacak medikal tedaviye ait "Ayrıntılı Bilgilendirme ve Onam Formu" imzalatıldı. Hastaya üçlü koroner baypas ve mitral kapak replasmanı uygulandı. Kross klemp zamanı 89 dk ve baypas zamanı da 125 dk idi. Kardiyopulmoner baypas sonrası 12. saatte hastada AF gelişmesi üzerine intravenöz olarak hastaya 300 mg/30 dk yükleme ve 1200 mg/24 saat idame dozunda AD infüzyonuna başlandı. Yükleme dozu sonrası kalp ritminin normale dönmemesi üzerine elektrikli kardiyoversiyon yapıp sinüs ritmi sağlandı. Ancak postoperatif ikinci gün yeniden AF gelişmesi üzerine hastaya 300 mg/30 dk parenteral AD infüzyonu yeniden başlandı. İdame dozu olarak 1200 mg 24 saatte verildi. Postoperatif üçüncü gün ritim sinüse döndü. Oral yolla 600 mg/gün AD tedavisine devam edildi. Üçüncü gün hastada bilinç bulanıklığı, iştahsızlık, solunum güçlüğü ve aşırı halsizlik gözlemlendi. INR değeri postoperatif ikinci gün 1,7 iken, üçüncü gün 5,2 idi. Oral warfarin kesildi. Aspartat amino transaminaz (AST) 1235 unite/litre (iu/L), alanin amino transaminaz (ALT) 1115 iu/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT) 245 iu/L, total bilirubin 3,1 miligram/desilitre (mg/dL) bulunması üzerine gastroenteroloji konsültasyonu yapıldı ve toksik hepatit ön tanısıyla AD tedavisi kesildi. Kalp yetmezliğini dışlamak için kardiyoloji konsültasyonu ve ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon %45 idi ve kalp yetmezliğine ait bulgu yoktu. Olgu 1'e ait laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dosya taramasında kullanılan anestezi medikasyonu olarak normal protokol dışına çıkılmadığı öğrenildi. Abdominal ultrasonografide hepatomegaliye ilaveten karaciğer yüzeyinde düzensizlik saptandı. Ayrıca hafif splenomegali ve asit rapor edildi. Kronik viral hepatite yönelik serolojik testler negatif bulundu. Wilson hastalığı, otoimmün hepatit veya hemokromatosis'e ait bir bulguya rastlanılmadı. Çekilen batın bilgisayarlı tomografide karaciğer parankim dansitesinde artış saptandı. Beşinci gün AST 1870 iu/L, ALT 1545 iu/L ve GGT 330 iu/L olması, bilincin kapanması, bradikardi ve hipotansiyon gelişmesi üzerine hasta entübe edilmek zorunda kalındı. Yapılan karaciğer biyopsisi sonucu alkolik karaciğer hasarına benzer, mikrovaziküler steatozis, periportal hepatositlerde mallory cisimciği, hepatik sinuzoidlerde köpük hücreleri ve kronik hepatiti düşündüren nötrofil infiltrasyonunun eşlik ettiği hepatoselüler nekroz ve mikronodüler siroz bulguları saptandı (Resim 1). Postoperatif altıncı gün AST 1750 iu/L, ALT 1435 iu/L ve GGT 345 iu/L bulundu ve hastaya hiçbir anestezi ilaç verilmemesine rağmen bilinç kapalı idi. Postoperatif 10. gün çoklu organ yetmezliği nedeniyle hasta kaybedildi.

OLGU 2

Yetmiş altı yaşındaki kadın hastanın, operasyon öncesi ağırlığı 57 kilogram idi. Anamnez sorgusunda, 35 sene önce 6 ay boyunca tüberküloz tedavisi gördüğü öğrenildi. İlaç ve alkol kullanım



RESİM 1: Olgu 1'e ait karaciğer biyopsi örneğinin hematoxylin-eosin ile boyanmış, x100 büyütme ışık mikroskopundaki görüntüsü. Hepatositlerdeki steatozis ve nötrofilik infiltrasyon görülmektedir.

(Renkli hal için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/cardiovascular-sciences/1306-7656/>)

öyküsü yoktu. Koroner anjiyografide üç damar hastalığı saptandı. Hastamız operasyon öncesinde sinüs ritminde ve hemodinamik olarak taşikardik-hipotansif idi. Ekokardiyografik incelemede kapak bozukluğu yoktu ve ejeksiyon fraksiyon %35-40 olarak ölçüldü. Sistem muayenesinde başka patoloji saptanmadı ve laboratuvar değerleri normal sınırlarda idi. Hepatit A dışında hepatit virüslerine ait serolojik çalışmalar negatifti. Hastamıza yapılacak cerrahi işlem ve uygulanacak medikal tedaviye ait "Ayrıntılı Bilgilendirme ve Onam Formu" imzalatıldı. Hastaya standart anestezi protokol ile kardiyopulmoner baypas eşliğinde üçlü koroner baypas operasyonu uygulandı. Kross klemp zamanı 41 dk ve baypas zamanı da 72 dk idi. Kardiyopulmoner baypas sonrası 18. saatte hastada AF gelişmesi üzerine intravenöz olarak hastaya 300 mg/30 dk yükleme ve 1200 mg/24 saat idame dozunda AD infüzyonuna başlandı. Hastanın ritmi sinüs ritmine döndü. İdame dozun bitmesiyle hastaya 600 mg/gün oral AD başlandı. Postoperatif dördüncü gün hastada bulantı, kusma, bitkinlik ve bilinç bulanıklığı görülmesi üzerine hastanın karaciğer enzimlerine bakıldı. AST 980 IU/L, ALT 715 IU/L, GGT 285 IU/L, total bilirubin 2,9 bulundu. Yapılan gastroenteroloji konsültasyon sonucu, hastada toksik hepatitten şüphelenilip AD tedavisi kesildi. Ekokardiyografi sonucu kardiyak fonksiyonlar normal olarak değerlendirildi. Abdominal ultrasonografide hepatomegali saptandı. AD kesilmesinden 24 saat sonra karaciğer enzimleri düşmeye başladı, ancak klinik düzelme gözlenmedi. AD kesilmesin-

den 48 saat sonra AST 412 IU/L, ALT 216 IU/L idi ve klinik düzelme gözlendi. Olgu 2'ye ait laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ritim kontrolü için hastaya metoprolol 100 mg/gün dozunda başlandı. Postoperatif dokuzuncu gün enzimler normal sınırlara yaklaşmış idi ve 10. gün hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Amiodaron; lipofilik, iodonize benzofuran bileşiği olup inatçı ve semptomatik ventiküler ve supra-ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir antiaritmik ajandır.^{2,3} Barlas ve ark., AD'ın koroner baypas sonrası gelişen AF'ı düzeltmedeki başarısını %40 olarak bulmuşlardır.¹ Hem intravenöz hem de oral olarak yaygın kullanılması ilacın başka bir avantajıdır. Ancak bu kullanım pek çok organ üzerine farklı yan etkilerle beraberdir. İlacın kesilmesini gerektirecek ciddi yan etkiler ancak ilaç kullanan hastaların %10-15'inde görülür. 1962 yılından bu yana kullanılan AD'ın uzun süreli kullanımı sonucunda, tiroid bezinde fonksiyon bozukluğu, korneada mikro depositler olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca periferik sinirler, akciğer ve karaciğer üzerine olan yan etkilerini bildiren yayımlar da mevcuttur.^{4,5}

AD kullanımından sonra akut veya kronik olarak hepatik yetmezlik gelişmesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. AD'ın neden olduğu karaciğer hasarı histopatolojik olarak alkole bağlı oluşan karaciğer hasarına benzer.^{5,6} AD, kimyasal

TABLO 1: Olgularımıza ait laboratuvar değerleri.

| Gün** | Olgu 1 | | | | Olgu 2 | | | |
|-------|--------|------|------|---------|--------|------|------|---------|
| | AST* | ALT* | GGT* | T. BLB. | AST* | ALT* | GGT* | T. BLB. |
| 3. | 1235 | 1115 | 245 | 3,1 | | | | |
| 4. | 2580 | 1950 | 260 | 3,7 | 980 | 715 | 285 | 2,9 |
| 5. | 1870 | 1545 | 330 | 4,2 | 635 | 540 | 236 | 2,3 |
| 6. | 1750 | 1435 | 345 | 4,9 | 412 | 216 | 244 | 2,2 |
| 7. | 1180 | 970 | 387 | 4,2 | 156 | 97 | 202 | 2,3 |
| 8. | 985 | 955 | 421 | 4,7 | 85 | 57 | 191 | 1,7 |
| 9. | 1235 | 1050 | 443 | 5,1 | 56 | 51 | 132 | 1,4 |
| 10. | 1190 | 980 | 478 | 6,3 | | | | |

** postoperatif; *IU/L; AST: Aspartat amino transaminaz; ALT: Alanin amino transaminaz; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; T. BLB.:Total bilirubin (miligram/dL).

yapısı gereği yağda çözünebilen bu nedenle de hücre duvarını geçip dokularda birikebilen bir ilaçtır. Lipofilik olması nedeniyle karaciğer gibi yağdan zengin olan organlarda daha çok birikebilir. AD ve onun majör metaboliti olan N-desetilamiodaron hepatositlerdeki, kupfer hücrelerindeki ve safra kanalı epitelindeki lizozomlar içinde birikir. Katyonik amfofilik AD molekülü, lizozomlardaki fosfolipitlere bağlanarak sindirilemeyen bir kompleks oluştururlar. Bunun sonucunda lizozomlarda fosfolipitler birikerek sekonder fosfolipidozise neden olur. Bu nedenle ilacın intrahepatik birikiminin morfolojik göstergesi fosfolipidozistir. Elektron mikroskopik incelemede sekonder fosfolipidosiste karakteristik olan, intralizozomal depositlerin olduğu dev lizozom içeren hepatositler görülür. Bilgisayarlı tomografide fosfolipidozisi düşündürecek bir bozukluğun görülmesi AD metabolitlerinin karaciğerde birikmesine bağlı olabilir. Bu hastalarda fibrosis eşlik ettiği makro ve mikro steatozis görülür. Mallory cisimcikleri, kollanjitis ve miks yangısal infiltrasyonlar da görülebilir. Karaciğer biyopsi bulguları alkolik siroz bulgularına çok benzer.^{5,7} Bizim hastamızda da yapılan biyopsi sonucunda mikroveziküler steatozis, periportal hepatositlerde mallory cisimciği, hepatik sinuzoidlerde köpük hücreleri ve kronik hepatiti düşündüren değişiklikler görüldü.

AD yarılanma ömrü 2-3 ay olup ilaç kesildikten sonra bile vücutta aylarca kalabilir. İlaç kesilmesinden 80 gün sonra bile vücutta AD saptanabilir.⁸ Olguların çoğunda günlük yükleme dozundan ziyade kümülatif doz sonucunda karaciğer hasarı oluşmuştur. Hepatotoksik etki başlangıçta geçicidir ve serum transaminaz seviyelerinde hafif yükselme ile beraberdir. Olguların büyük çoğunluğunda ilacın kesilmesiyle istenmeyen etkiler kaybolur. Ancak nadiren fatal toksik hepatit gibi felaket ile de sonuçlanabilir. Yan etkilerin oluşmaması için yüksek doz yerine günlük küçük doz verilmesinin daha uygun olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi, oluşacak hasarın kullanılan süreden ve alınan toplam ilaç dozundan bağımsız olduğunu bildiren yayınlar da vardır.⁵⁻⁷ AD kullanımına bağlı akut hepatit gelişme insidansı konu-

sunda literatürde fikir birliği yoktur. Çünkü AD kullanan her hastaya biyopsi yapılmamaktadır. Lewis ve ark., uzun süre AD kullanımından sonra hastaların %25'inde karaciğer enzimlerinin yükseldiğini bildirdiler.⁸ Semptomatik hasta sayısı çok az olmasına rağmen literatürde kronik karaciğer hastalığı ve hepatit olguları bildirilmiştir. Literatürde intravenöz AD uygulamasından sonra ani gelişen hepatik yetmezliğe bağlı ölümler rapor edilmiştir. Uğursay ve ark., AD'ya bağlı yan etkilerin peroperatif dönemde daha fazla olduğunu bildiren yazılar olmasına karşın kendi çalışmalarında hiçbir yan etki görmediklerini bildirdiler.³

Amiodaron kullanan hastalarda daha sıklıkla görülen yan etkiler arasında kas güçsüzlüğü ve periferik nöropati sayılabilir. Literatürde bildirildiğine göre alınan ilacın dozu ve süresi ile nöropati semptomları arasında bir korelasyon mevcut değildir. Yani oluşacak hasar kullanılan süreden ve alınan toplam ilaç dozundan bağımsızdır. Bunun nedeni AD metabolizmasının kişilere göre farklılık göstermesi olabilir. Periferik nöropati bulguları ve kas güçsüzlüğü ilacın kesilmesini takiben 3. günden itibaren azalır ve genellikle 7 gün sonra normale döner.

Bizim her iki hastamızda da erken dönemde karaciğer enzimleri çok hızlı olarak yükseldi. AD uygulamasından önce karaciğer enzimlerinin normal sınırlarda olması nedeniyle kalp yetmezliği ihtimalinden uzaklaşıldı. Hastalarımızdan hiçbirinde obezite veya diabetes mellitus yoktu. Gastroenteroloji konsültasyonu sonucu, serum transaminaz ve bilirubin değerlerinin aniden yükselmesini açıklayacak başka bir neden bulunamadı. Ayrıca olgu 2'de AD kesilmesini takiben karaciğer fonksiyonları hızlıca düzeldi. Bu iki olgudan yola çıkarak bizim önerimiz, kullanılan dozdan bağımsız olarak AD verilen hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin yakından izlenmesidir. Çünkü klinik bulgular ciddi karaciğer hasarı olduktan sonra ortaya çıkmaktadır. Başlangıçtaki semptomlar kalp cerrahisi sonrasında sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Karaciğer fonksiyonları bozulan veya hepatomegalisi olan hastalarda AD tedavisi sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aytaçoğlu B, Mavioğlu İ, Sucu N, Gül A, Karaca K, Kocadurmuşoğlu E, et al. [Treatment of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with amiodarone]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2004;5(1):33-8.
2. Koçak G, Koçak E, Can M. [Hepatotoxic interaction between telithromycin and amiodarone: case report]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2010;17(1):51-4.
3. Kızıltepe U, Taşöz R, Aral A, Uymaz B, Şırlak M, Eyileten ZB, et al. [Prophylaxis of atrial fibrillation following coronary bypass grafting with a short course of intravenous amiodarone]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2003;4(2):113-9.
4. Mattar W, Juliar B, Gradus-Pizlo I, Kwo PY. Amiodarone hepatotoxicity in the context of the metabolic syndrome and right-sided heart failure. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(4):419-23.
5. Singhal A, Ghosh P, Khan SA. Low dose amiodarone causing pseudo-alcoholic cirrhosis. *Age Ageing* 2003;32(2):224-5.
6. Kang HM, Kang YS, Kim SH, Seong JK, Kang DY, Lee HY, et al. Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy. *Korean J Intern Med* 2007;22(3):225-9.
7. Pye M, Northcote RJ, Cobbe SM. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J* 1988;59(6):690-1.
8. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;9(5):679-85.