

ENALAPRİL'E BAĞLI REKÜRRENT ANJİÖDEM (Olgu Sunumu)

Aydın S¹ Yıldırım E² Kaçar S² Yücer İ² Ünver Ş³

¹ Uzm. Dr. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği Başasistanı, İSTANBUL.

² Arş. Gör. Dr. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, İSTANBUL.

³ Uzm. Dr. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği Klinik Şefi, İSTANBUL.

Özet

Anjioödem yüz, dudak, dil gibi muköz membranlar üzerinde keskin sınırlı, gode bırakmayan ödem olup tanu ve tedavide gecikildiğinde fatal seyirli olabilir. Anjioödem sebeplerinden biri ACE inhibitörlerine bağlı gelişen anjioödem olup vakamızda enalapril tedavisine başlandıktan 9 gün sonra şiddetli oral-fasiyal ödem gelişmiş ve 3 yıl içinde hastanede yatmayı gerektirecek şiddette 5 ve daha fazla anjioödem atağı geçirmiştir. Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörlerinin sebep olduğu anjioödemde; yükselmiş bradikinin seviyeleri ile birlikte rölatif azalmış angiotensin II seviyeleri etkili olur. ACE inhibitörleri ile anjioödem arasındaki ilişki son zamanlarda otolarenoloji literatüründe de önem kazanmış olup vaka takdimi olarak bilgilerinize sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Enalapril, anjioödem.

REKÜRRENT ANJİÖDEMA DUE TO ENALAPRİL

Abstract

Angioedema is a well-demarcated, non-pitting edema that occurs in large areus over the face, lips, tongue, and mucous membranes. This condition can be fatal in patients which is delayed in diagnosis and therapy. One of the common cause of the angioedema is associated with drugs of the Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Enalapril was believed to be the causative agent in the patient, who developed severe oral-facial swellings 9 days after starting therapy. Within three years, this patient experienced five or more episodes requiring hospitalization. The Angioedema which is caused by the ACE inhibitor, is due to a combination of elevated bradykinin levels and relative diminution of angiotensin II levels. The association of angioedema and ACE inhibitors has received significant attention recently in the Otolaryngology literature. This is presented as a case report with review of literature.

Key Words: Enalapril, Angiodema.

Anjioödem ilk olarak 1882'de Quincke tarafından tanımlanmıştır. Vücudun çeşitli bölgelerinde (baş-boyun, larenks, muköz membranlar, ekstremiteler vs.) tekrarlayan ataklar şeklinde, lokalize şişliklerle karakterizedir. Larenks ödeminin gelişimiyle hava yolu obstrüksiyonunun gelişmesi kaçınılmaz olur. Daha az olarak ekstremiteler ve abdominal boşluklarda gözlenir.¹

Anjioödem allerjik ve non-allerjik form olarak ikiye ayrılır. Non-allerjik form da herediter ve non-herediter form olarak iki alt gruba ayrılır. Allerjik orjinli anjioödem yiyecek, ilaç veya diğer inhale edilen allerjenlere karşı çoğunlukla ürtikerle birlikte olan akut allerjik reaksiyon şeklinde gelişir.

Herediter anjioödem (HAE) ilk olarak 1888'de Sir William Osler tarafından tanımlanmıştır.² HAE'in tanısı son derece nadir olup geniş çaplı serilerde bile 1/146 olarak bildirilmiştir.³ Otozomal dominant geçiş gösteren HAE'de; C-1 esteraz inhibitör protein adı verilen bir enzimin serumdaki azlığı veya yokluğu söz konusudur. Bu enzim, kompleman aktivasyonunun inhibe edilmesinde rol alan bir seri enzim sisteminden yalnızca biridir. Kompleman sistemi; 9 serum komponentinden oluşan ve birbiri ardısıra aktifleşerek sonuçta vasküler permeabilite artışından sorumlu polipeptidlerin (bradikinin, histamin vs.) açığa çıkmasına yol açan bir sistemdir.⁴ HAE'de olduğu gibi C-1 esteraz enziminin azlığında, travma veya emosyonel stres gibi küçük travmalarda bile aktive

olan kompleman sistemi devreye girerek sonuçta yaşamı tehdit edici bir durum olan larenks ödemi gelişecektir. HAE'li hastaların %85'de C-1 esteraz inhibitörünün yokluğu, %15'de ise anormal bulunan bu inhibitörün fonksiyon gösterememesi sorumludur. Bütün anjioödem hastalarında aile anamnezi son derece önemlidir. Kişisel yada ailevi anjioödem hikayesine sahip yada mikrotravmaya sekonder, rekürren anjioödem atağı geçiren kişilerde HAE ekarte edilmelidir. Buradaki ödemde allerjik kökenli ödemde olduğu gibi kaşıntı ve ürtiker bulunmaz. Ataklar genellikle psikolojik veya fiziksel travma sonrası veya araya giren bir hastalık sonrası gelişir. HAE tanısında C-1 esteraz inhibitör ve C4 seviyesi düşük olarak bulunur. Ataklar arası sessiz dönemde ise; C4 normal olabildiği halde C-1 esteraz inhibitör seviyesi keza düşük olacaktır. Fakat C-1 esteraz inhibitör seviyesinin normal olup C4 seviyesinin az olduğu durumlarda ise (ki bu HAE'nin bir varyantıdır.) non-fonksiyonel C-1 esteraz inhibitör proteini söz konusu olup bu hastalarda C-1 esteraz inhibitör fonksiyonuna bakılması gereklidir. Son olarak eğer hastanın C-1 esteraz inhibitör ve C4 seviyesi normal ise o zaman HAE tanısından uzaklaşmak gerekir.⁵

Olgu Sunumu

Hastamız M.S., 67 yaşında erkek hasta, 1993'de KOAH+Kor Pulmonale + Pnömoni tanılarıyla özel bir hastanede yatarak gördüğü tedavinin 9. gününde ani gelişen dil ve ağız içinde ileri derecede ödem ve belirgin solunum güçlüğü yakınması ile şuurunu açık bir şekilde Ludwig anjini tanısıyla yoğun bakım ünitesine kaldırılıyor. Bu ilk atağının spontan olarak nonspesifik tedavilerle düzelmesi üzerine içinde Enalapril (10 mg, tb) bulunan reçete ile hastamız taburcu ediliyor. Bu tarihten itibaren hastanın benzer şekilde 4-5 atak daha geçirdiği, başvurduğu merkezlerde Ludwig anjini veya Derin boyun enfeksiyonu tanılarıyla ve bunlara uygun tedaviler aldığı saptandı.

1995 Ekim ayında hastamız yakınları tarafından şuurunu yarı açık, solunum sıkıntısı içerisinde Acil polikliniğimize getirildi. Hastada 1-2 saat içerisinde gelişen Akut Respiratuar Distress ve boyun her iki tarafında, çene altında, dilde ve ağız tabanında yaygın ödem saptandı. Hastaya acil olarak intravenöz puşe halinde kortikosteroid bronkodilatatör, antihistaminik ve subkütan adrenalın verildi, daha sonra biraz rahatlayan hastada yeniden hipoksi gelişince trakeotomi açılmasına karar verildi. Trakeotomiden sonra hasta rahatladı. Hastanın özgeçmişinde 3 yıl önce

anal fissür sebebiyle operasyon geçirdiği fakat bu sırada herhangi bir atak olmadığını belirtiyor. Hastanın atopik bünyesinin olmadığı ve ailesinde bu tür bir patolojinin başka hiçkimsede olmadığı saptandı. Bu arada 93'den bu yana sürekli olarak Enalapril (10 mg) tb, Digitoxine tb, Salbutamol tb, Furasemid tb ve Nifedipine (dilaltı) tb kullandığını belirtiyor. 3 yıllık süre içinde bu kadar şiddetli olmasada buna benzer anjioödem atakları geçirdiği bunlardan bazılarının poliklinik şartlarında verilen ilaçlarla geçtiği fakat diğerlerinde hastaneye yatmak zorunda kaldığı, IV teröpatik ajanlar ve O2 verilmesini gerektirecek kadar şiddetli olduğu belirtildi. Bazı ataklarda diare ve karın ağrılarının birlikte olduğunu vurgulayan hastanın yapılan fizik muaynesinde, Ateş: 36.8, Nabız: 100 atm/dk, TA: 180/100 mmHg. Boynun sağ tarafında daha fazla olmak üzere boyunun her iki submandibüler bölgesinde, submental bölgede, yanak ve dudaklarda, ayrıca dilin ağız içini dolduracak şekilde ödemli olduğu saptandı. Diğer sistem bulgularında patoloji tespit edilmedi. Yapılan rutin laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinde (Boyun USG ve MRI dahil olmak üzere) patoloji tespit edilmedi. İlaçlar kesildikten sonra iki kez yapılan inhibitör seviyesi: 41.7 mg/dl, C2 seviyesi: 2.57 mg/dl, C4 seviyesi: 67.4 mg/dl ve C-1 esteraz aktivitesi %45 olarak saptandı.

Tartışma

Anjioödem ve ACE inhibitörleri arasındaki ilişki son zamanlarda otolarenoloji alanında da önem kazanmıştır.⁶ Bilindiği gibi ACE normalde Angiotensin I'i potent bir vazokonstriktör olan Angiotensin II'ye çevirir. Hipertansiyen tedavisinde en sık kullanılan ACE inhibitörleri ise; Enalapril, Kaptopril ve Lisinopril olup bunlar ACE'yi inhibe ederek hipertansiyonu efektif olarak kontrol altında tutarlar. Fakat ACE inhibitörlerinin yan etkisi sonucu ortaya çıkan anjioödem nadir görülmekle birlikte ciddi bir komplikasyondur.⁷ Etyoloji de; Angiotensin I'in Angiotensin II'ye çevrilememesinin yanı sıra bradikinin seviyelerinde artışa yol açıp lokalize veya sistemik vazodilatasyon ve sonuçta anjioödem sebeb olur. Ayrıca Angiotensin II'nin seviyesindeki azalma vazodilatasyona ve sıvı ekstrasvazyonuna sebep olup doku ödeme yol açar. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; Kaptopril kullananların 1/1000'de, Enalapril kullananların da 2/1000'de anjioödem geliştiği bildirilmiştir.⁸ Anjioödem ortaya çıkması tedaviye başlandıktan sonraki 48 saat ile 28 gün arasında değişebilir. Slater ve ark'nun yaptıkları bir araştırmada 38 hastada

anjioödem sebebinin Enalapril'e bağlı olduğu ve bunların 4'ünde hava yolu obstruksiyonuna bağlı eksitus geliştiği bildirilmiştir. Megerian ve ark'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %35'inde anjioödemın sebebi olarak, ACE inhibitörlerinin yol açtığı bradikinın seviyelerinde artma ve rölatif olarak anjiotensin II seviyelerinin düşmesi gösterilmiştir.¹

Anjioödemın ayrıca tanısında gözönüne almamız gereken diğer bir hastalık ise Hereditör anjionörotik ödem (HAE)dir. Nadir görülmesine karşın rekürrent anjioödemın ayırıcı tanısında ilk akla gelen patoloji HAE olmalıdır. HAE'nin bilinen tetikleyeni olarak travmanın nasıl anjioödemeye yol açtığı bilinmemektedir. Fakat yaygın olarak kabul edilen hipotez; Travmanın, kollajen gibi negatif yüklü proteinleri içeren epitelyal yüzeyleri ortaya çıkardığı, bu proteinlerin Hageman faktörü aktive edip kinin oluşmasını, plazminojen aktivasyonunu, fibrinolizisi başlattığı ve sonuç olarak C-1 esteraz inhibitörünün tüketimine yol açtığı şeklindedir.⁹ Normal koşullarda C-1 esteraz inhibitörü Hageman faktörü inaktive eder. Fakat fonksiyonel C-1 esteraz inhibitörünün azaldığı hastalarda; mikrotravma bile belirgin ödeme yol açabilecek Hageman faktör oluşumunu sağlar.¹⁰ HAE tedavisi; akut atak tedavisi ve kısa-uzun süreli profilaksi tedavisi olarak ayrılabilir. Akut atak sırasında C-1 inhibitör protein 36.000 ünite intravenöz verilir. Hasta bunu acil durumlarda kullanmak üzere yanında bulundurur. Bu preparat özellikle diş çekimi gibi küçük müdahalelerden önce kısa dönem profilaksi için kullanılabilir. Sık atak geçiren hastalarda ise fibrinolitik inhibitör olan epsilon-aminokaproik asit (tranexanic acid) veya androjen metilesteraz (Danazol) ile uzun dönem profilaksi sağlanabilir. Bu ajanlar C-1-inhibitör proteinin hepatik sentezini stimule ederler.¹¹

Sonuç olarak;

1. Anjioödem; belirti ve bulgularını baş-boyun bölgesinde gösterdiği için otolarenjoloji uzmanlık dalını ilgilendirmektedir.

2. HAE nadir rastlanan bir durum olup patogenezinin iyi bilinmesiyle, tanı ve tedavide erken davranmayı ve profilaktik önlemlerin alınmasını sağlar.

3. Özellikle ilaç hikayesinin olduğu kişilerde ACE inhibitörlerinin yol açtığı anjioödemden şüphelenip, tanı ve tedavide erken davranılması çoğu zaman hayat kurtarıcıdır. Hastanın primer doktorunu konudan haberdar ederek, olası rekürren

ataklara karşı başka bir antihipertansifi seçmesi sağlanmalıdır.

4. Herhangi bir etyoloji aranmaksızın anjioödemın acil başlangıç tedavisinde tüm dikkatimizi hastanın hava yolu obstruksiyonuna yöneltmeliyiz. Bu bakımdan; -hava yolunun sağlanması ve oksijen desteği, -subkutan ve rasemik epinefrin uygulanması ve allerjik komponentten şüphelenildiğinde IV kortikosteroid uygulanması sayılabilir.

Kaynaklar

1. Megarian CA, Arnold JE, Berger M: *Angioedema: 5 years' Experience, With a Review of the Disorder's Presentation and Treatment. Laryngoscope*, 1992; 102: 256-260.
2. Donaldson VH, and Evans RR: *A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of serum Inhibitor of C1-esterase. Am J Med*, 1963; 35: 37-44.
3. Haddad A., Frenkiel S, and Small P: *Angioedema of the Head and Neck. J Otolaryngol*, 1985; 14: 14-16.
4. Roitt I.M.: *Complement. In Roitt I.M. (ed): Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 3 th ed.: 1977; 116-122.*
5. Frigas E.: *Angioedema With Acquired Deficiency of the C1 Inhibitor: A Constellation of Syndromes. Mayo Clin Proc*, 1989; 64: 1269-1275.
6. Barna J.S. and Frable M.S.: *Life-Threatening Angioedema. Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1990; 103: 795-798.
7. Seidman M.D., Lewandowski C.A., Sarpa J.R., et al.: *Angioedema related to Angiotensin-converting enzyme Inhibitors. Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1990; 102: 727-731.
8. Slater E.E., Merrill D.D, Guess H.A, et al.: *Clinical profile of angioedema Associated With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition. JAMA*, 1988; 260: 967-970.
9. Frank M.M., Gelfand J.A, and Atkinson J.P.: *Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management. Ann Intern Med*, 1976; 84: 580-593.
10. Kaplan A.P.: *The Hageman Factor Dependent Pathways of Human Plasma. Microvasc Res*, 8: 97-111, 1974.