

# Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü ve Anjiotensin Reseptör Blokeri İlaç Tedavilerinde “Karın Ağrısı”

*“Abdominal Pain” Due To Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Treatment*

Şevket Arslan<sup>1\*</sup>, Ramazan Uçar<sup>1</sup>, Esmâ Uçar<sup>2</sup>, Bülent Savut<sup>3</sup>, Serhat Sayın<sup>2</sup>, Kültigin Türkmen<sup>4</sup>, Ahmet Zafer Çalışkaner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>4</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipertansiyon tedavisinde ilk sırada reçete edilen ilaçlar arasındadır. Bu grup ilaçların farkındalık düzeyi düşük bir yan etkisi de; intestinal ödeme bağlı olarak ortaya çıkan karın ağrısı ataklarıdır. Bu advers etki ile ilgili yayımlar olgu sunumu ve literatür taramaları şeklindedir.

**Gereç ve Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak, aynı hastanenin iç hastalıkları polikliniklerine herhangi bir şikayetle müracaat etmiş 8736 hastadan hipertansiyon endikasyonu ile ACEİ ve ARB kullanmakta olduğu tespit edilen 1010 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bu ilaçları kullanmaya başladıktan sonra oluşan dil-dudakta şişlik, öksürük ve karın ağrısı semptomları sorgulandı. Karın ağrısı şikayeti olup herhangi bir patoloji saptanamayan hastalar, çalışmanın hedefini oluşturacak grup olarak belirlendi.

**Bulgular:** Hastaların 650 (%64.3)’si kadın ve 360 (%35.6)’i erkek idi. Yaş ortalamaları 52±8.02 idi. 553 (%55.3) ‘ü ARB ve 447 (%44.7)’si ACEİ kullanmaktaydı. Hastaların ilacı kullanma süreleri ortalama ACEİ için 60±7.4 ay ARB için 56±8ay idi. Karın ağrısı tarifleyen 12 hastanın 7’si ACEİ, 5’i ARB kullanmaktaydı.

**Sonuç:** ACEİ ve/veya ARB kullanımında intestinal anjiödemeye bağlı olarak gelişen karın ağrısı görülebilmektedir. Bu ilaçlarla gelişebilecek gastrointestinal manifestasyonların farkındalığı arttıkça bu klinik semptom hekimler tarafından daha iyi tanınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokeri, karın ağrısı

## ABSTRACT

**Objective:** Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) are the first line drugs for the treatment of hypertension. Abdominal pain due to intestinal edema is another adverse effect which is not well recognized and so with lower levels of awareness. Data about this adverse effect is insufficient and limited with case reports.

**Materials and Methods:** This study was approved by the Local Ethics Committee conducted at Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University. A total of 8736 patients were evaluated who were admitted to outpatient clinic of internal medicine, Meram Faculty of Medicine. A total of 1010 patients were included in the study who were on ACEI or ARB therapy. The new symptoms of angioedema on lips and tongue, cough and abdominal pain were questioned after usage of these drugs. The patients with abdominal pain but without any pathology were selected as the study group.

**Results:** 650 (64.3%) of the patients were female and 360 (35.6%) of them were male. The mean age was 52±8.02. 553 (55.3%) of patients were on ARB and 447 (44.7%) of them were on ACEI therapy. The mean duration of drug usage was 60±7.4 months for ACEI and 56±8 months for ARB. A total of 12 patients (ACEI=7, ARB=5) were found with abdominal pain.

**Conclusion:** Abdominal pain due to intestinal angioedema may be seen during ACEI and/or ARB usage. The gastrointestinal adverse effects of these drugs may be better recognized by physicians as the level of awareness as increased.

**Key Words:** Angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, abdominal pain

\*Sorumlu Yazar: Dr. Şevket Arslan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, 42075 Konya - TÜRKİYE

Tel: 0 (332) 223 69 00, Fax: 0 (332) 223 61 81

E-mail: sevkatarslan77@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.02.2016, Kabul Tarihi: 10.06.2016

## Giriş

Gelişmiş dünyada ve ülkemizde artan yaş ve obeziteyle birlikte hipertansiyon prevalansında önemli artışlar olmuştur. Bununla birlikte mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinden dolayı anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipertansiyon tedavisinde ilk sırada reçete edilen ilaçlar arasındadır.

ACEİ ve/veya ARB'nin kronik öksürük ve orofaringeal anjioödem gibi, ilacın kesilmesini gerektirecek yan etkileri gayet iyi bilinmektedir. ACEİ ile tedavi edilen hastaların %0.1 ile %0.7 sinde anjioödem görülür. Acil servise anjioödem ile başvuran tüm vakaların %20-30'unun ACEİ kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir (1). Vasküler geçirgenliği artıran kuvvetli bir vazodilatör olan bradikinin yıkımının azalması ACEİ'e bağlı anjioödem için esas patofizyolojik mekanizmasını oluşturur (2,3). Anjioödem yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bazen sadece yüzde şişlik şeklinde kozmetik bir problem iken, bazen de dilde ve orofarinkste şiddetli anjioödem şeklinde ciddi, hatta mortalitesi olan bir klinik tablo olarak seyredebilir.

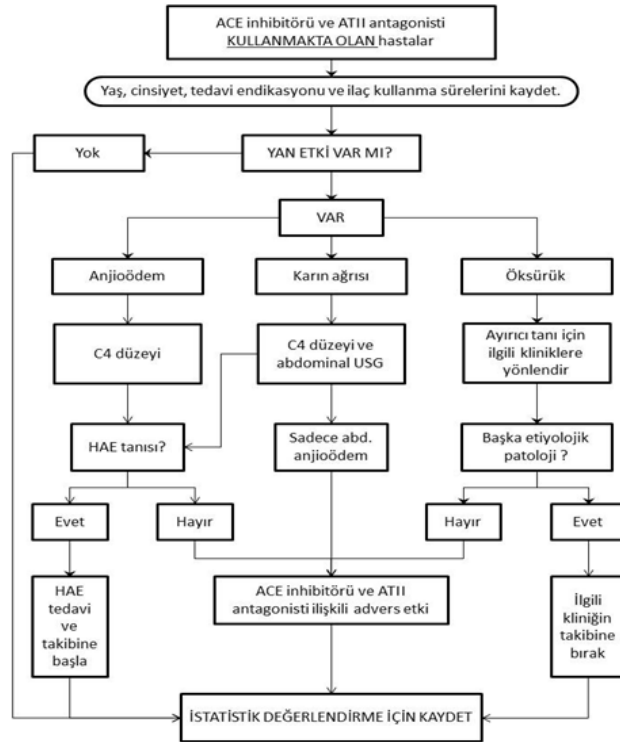
Bu grup ilaçların öksürük ve yüzde anjioödem kadar iyi tanınmayan, dolayısıyla farkındalık düzeyi düşük bir yan etkisi daha vardır: Karın ağrısı. ACEİ ve/veya ARB kullanan bazı hastalar, bu ilaçları başladıktan sonra karın ağrısı şikayetlerinin

ortaya çıktığını ifade etmektedirler. Bu ağrının, aynen herediter anjioödem hastalarında olduğu gibi, intestinal mukozada oluşan anjioödem ile ilişkili olması muhtemeldir. ACEİ ve/veya ARB ilişkili karın ağrısı ve mekanizması ile ilgili yeterli

literatür verisi yoktur. Bu çalışmanın amacı, hipertansiyon endikasyonu ile ACEİ ve/veya ARB tedavisi başlanmış olan hastalarda karın ağrısı sıklığını ortaya koymak ve ileri sürülen fizyopatolojik mekanizma ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bununla birlikte abdominal yan etkiler ile diğer iyi bilinen yan etkilerinin ne oranda birlikte olduğunu belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ile Mart 2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi iç hastalıkları, nefroloji, endokrinoloji, immünoloji ve alerji hastalıkları polikliniklerine herhangi bir şikayetle müracaat etmiş 8736 hastadan hipertansiyon nedeniyle ACEİ ve/veya ARB kullanmakta olduğu tespit edilen 1010 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hipertansiyon endikasyonlu ACEİ ve/veya ARB kullanan hastaların yaş, cinsiyet, kullandıkları preparat ve ilaç kullanma süreleri kaydedildi.



Şekil 1. Semptomlara yönelik tanı algoritması

Hastalarda bu ilaçları kullanmaya başladıktan sonra oluşan dil ve dudakta şişlik, öksürük ve karın ağrısı semptomları sorgulandı. Bu semptomlara yönelik aşağıdaki tanı algoritması izlendi (Şekil 1). Bu incelemeler sırasında karın ağrısına neden olabilecek enfeksiyon, herediter anjioödem, malignite ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi herhangi bir neden saptanan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı. Karın ağrısı şikayeti olup herhangi bir patoloji saptanamayan hastalar, çalışmanın hedefini oluşturacak grup olarak belirlendi.

## Bulgular

Hastaların 650 (%64,3)'si kadın ve 360 (%35,6)'ı erkek idi. Yaş ortalamaları  $52 \pm 8.02$  idi. 563 (%55.7) 'ü ARB ve 447 (%44.2)'si ACEİ kullanmaktaydı. Hastaların ilacı kullanma süreleri ortalama ACEİ için  $60 \pm 7$  ay ARB için  $56 \pm 8$  ay idi. ACEİ ve ARB olarak kullanılan ilaçların jenerik isimleri ve kaç hastada kullanıldığı tablo 1'de verilmiştir. Karın ağrısı tarifleyen 12 hastanın 7'si ACEİ, 5'i ARB kullanmaktaydı. ACEİ ve ARB kullanan ve karın ağrısı şikayeti saptanan hastaların demografik verileri tablo 2'de verilmiştir.

## Tartışma

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ACEİ ve/veya ARB gibi ilaçlar özellikle hipertansiyonla birlikte iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkilerinden dolayı yaygın kullanılmaktadır.

ACE inhibitörleri, renin-anjiyotensin-aldosteron yolğunu etkileyerek bradikininin yıkımını etkiler. Yüksek bradikinin düzeyleri vazodilatasyon ile postkapiller venüllerde permeabiliteyi arttırarak submukozal dokuya plazma ekstrasvazasyonu sağlayarak anjioödemde yol açar (4,5). ACEİ'e bağlı gelişen anjioödemde dudaklar, dil, yüz ve üst solunum yolu daha sık etkilenir. Bununla birlikte nadir de olsa intestinal anjioödem gelişimine de neden olabilmektedirler (6). Direk kinin üzerine etkileri olmamasına rağmen ARB de intestinal anjioödemle ilişkili bulunmuştur (7).

**Tablo 1.** İlaçların jenerik isimleri

İlaç	Sayı (%)
Perindopril	164(%16.4)
Telmisartan	60(%5.9)
Valsartan	166(16.6)
Olmesartan	73(%7.3)
Kandesartan	112(%11.2)
Lisinopril	33(%3.3)
İrbesartan	54(%5.3)
Silazapril	22(%2.2)
Losartan	95(%9.5)
Ramipril	170(%17)
Enalapril	13(%1.3)
Trandolapril	22(%2.2)
Zofenopril	9(%0.9)
Fosinopril	5(%0.5)
Benazapril	1(%0.1)
Kinalapril	8(%0.8)
Eprosartan	3(%0.3)

**Tablo 2.** Karın ağrısı tanımlayan hastaların özellikleri

Yaş/cinsiyet	İlaç adı	Kullanma süresi (ay)	Karın ağrısına eşlik eden advers etki	USG'de intestinal mukozal ödem	USG'de assit
42/K	Valsartan	6	-	-	-
45/K	Perindopril	84	-	-	-
60/E	Silazapril	2	-	-	-
45/E	Ramipril	204	öksürük	-	-
49/K	Losartan	3	-	-	-
60/E	Enalapril	72	dil/dudakta şişlik	-	-
70/K	Trandolapril	36	öksürük	-	-
70/K	Fosinopril	120	dil/dudakta şişlik	-	-
71/K	Olmesartan	120	-	-	-
61/K	Telmisartan	36	-	-	-
62/K	Kandesartan	48	-	-	-
64/K	Ramipril	60	dil/dudakta şişlik	-	-

K; kadın, E; erkek, USG; ultrasound

Anjioödem ilk defa 1586 yılında bir klinik semptom olarak tanımlanmıştır. Tedavisiz saatler içinde veya birkaç gün içinde düzelerken bazen bir hafta kadar devam edebilir (8). Anjioödem; mast hücre ilişkili (histamin ilişkili)ve bradikinin ilişkili (histamin ilişkili olmayan) olarak iki tipi tanımlanmıştır. Allerjik reaksiyonlarda mast hücre mediatörlerinin deşarjı ile özellikle histamin salınımıyla oluşan birinci tipi; ürtiker, flushing, kaşıntı ile başlayıp hayatı tehdit eden bronkospazm, boğazda şişlik ve hipotansiyonla seyreden anafilaksi tablosuna kadar ilerleyebilir.

İkinci tipinde ise; allerjik reaksiyonlarda görülen ürtiker, bronkospazm gibi semptomlar eşlik etmez. Bu anjioödem tipinde tetikleyici ile semptomların başlama zamanı net değildir. Anjioödem ilacın kullanılmaya başlamasından yıllar sonra bile gelişebilir. Histamin ilişkili anjioödem 24-48 saat içinde gerilerken histamin ilişkili olmayan ise 2-4 gün içinde geriler.

ACEİ genellikle iyi tolere edilir. ACEİ'e bağlı karın ağrısı ACEİ tedavisi sırasında herhangi bir zamanda görülebilir. Kendini sınırlayabileceği gibi bulantı, kusma ve diyare ile de seyredebilir. Hatta ayırıcı tanı yapılamazsa akut batını taklit ederek cerrahi girişimlerin bile yapıldığı vakalar bildirilmektedir (9,10). Burada da mekanizma orofasiyal ödemdekine benzerdir. İleal ödem gelişme riski ACEİ ile karşılaştırıldığında ARB kullanan hastalarda daha fazla bulunmuştur (11). Karın ağrısı orofarengeal ödem olmadan da gelişebilir (12,13).

ACEİ ilişkili visseral anjioödemde radyolojik bulgular arasında barsak segmentlerinde kalınlaşma ve dilatasyon olmakla birlikte genellikle luminal geçiş korunur (1,14). Abdomen görüntülemesinde barsak duvar kalınlığında artış ve karın içi serbest sıvı tespit edilir. Literatürde enalapril kullanımından 12 saat sonra gelişen intestinal ödemin eşlik ettiği karın ağrısı vakası ilk olarak 1988 yılında tanımlanmıştır (15). ACEİ kullanan hastalarda karın ağrısı ilacın alımını takiben saatler içinde ya da yıllar sonra da gelişebilir. 20 mg/gün enalapril kullanan bir hastada 9 yıl sonra karın ağrısı geliştiği bildirilmiştir (16). Yutma güçlüğü ile acil servise başvuran ve ACEİ kullanan bir vakada ilaca bağlı özefageal ödem bildirilmiştir (17). Gastrointestinal sistem bir bütün olarak kabul edilir ise, ösefagusdaki bu bulgunun (anjioödem) gastrointestinal traktın diğer bölgelerinde de kolaylıkla gelişiyor olması mümkündür. Bu komplikasyonlar ilacın kullanım süresiyle ilişkisiz olup alternatif ilaç olan ARB kullanımında da daha az olmakla beraber benzer risk söz konusudur

(18,19). ACEİ kullanan hastaların %0.1 ile % 0.7'inde yüz ve orofarinkste anjioödem görülür. Acil servise anjioödem ile başvuran hastaların ise %20 ile 30'unun ACEİ kullandığı tespit edilmiştir. Bu hastaların az bir kısmında aynı zamanda bulantı, kusma ve diyareye eşlik eden karın ağrısının, hatta akut batın kliniğinin bu ilaçlarla gelişebileceği, görüntüleme yöntemleri de kullanılarak gösterilmiştir (1,20,21).

ACEİ ve/veya ARB kullanımında, farkındalık düzeyi çok iyi olmayan, intestinal anjioödemle bağlı olarak gelişen akut karını taklit eden karın ağrısı şikayeti görülebilmektedir. ACEİ ve ARB'nin gastrointestinal manifestasyonlarının farkındalığı arttıkça bu klinik semptom hekimler tarafından daha iyi tanınacaktır. Tabii ki bu durum mortalite ve morbiditeye etkisi olan bu ilaçlardan vazgeçmek anlamına da gelmemelidir (22).

Sonuç olarak, ACEİ ve ARB'ler arasında intestinal anjioödem görülme oranı düşük de olsa, görüldüğünde visseral organları etkilemesi nedeniyle kaçırılmaması gereken önemli mortalite nedeni olabilir. İntestinal anjioödem de baş ve boyun anjioödem gibi hekimler tarafından aynı düzeyde dikkate değer olmalıdır. Hekimler arasında bu farkındalık oluştuğunda teşhiste gereksiz testlerden kaçınıldığı gibi gereksiz cerrahi işlemlerin de önüne geçilecektir (21).

Çalışmamızda ACEİ ve/veya ARB kullanan hastalarda karın ağrısı anamnezi olmasına rağmen görüntüleme yönteminde herhangi bir bulgu saptayamadık. Bunun nedeni hastaların poliklinik şartlarında stabil oldukları dönemde sorgulanmış ve bu dönemde görüntüleme yapılmış olması olabilir. Bu da bizim çalışmamızın limitasyonunu oluşturmaktadır. Literatüre katkı sağlamak amacıyla benzer çalışmaların özellikle acil kliniğine karın ağrısı ile başvuran hastalarda karın ağrısı şikayetinin akut döneminde gelen hastalar ile yapılması gerekebilir.

## Kaynaklar

1. Benson BC, Smith C, Laczek JT. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: a case series and literature review. J Clin Gastroenterol 2013; 47(10): 844-849.
2. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med 2012; 172(20): 1582-1589.

3. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(4): 337-344.
4. Vallurupalli K, Coakley KJ. MDCT features of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced visceral angioedema. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(4): 405-411.
5. Irons BK, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8): 1024-1027.
6. Gulec M, Caliskaner Z, Tunca Y, Ozturk S, Bozoglu E, Gul D, et al. The role of ace gene polymorphism in the development of angioedema secondary to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36(3): 134-140.
7. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; 22(9): 1173-1175.
8. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. Adkinson Jr, NF. *Middleton's Allergy: Principle and Practice*. 7th ed. Mosby; 2009; 1061-1081.
9. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract* 2012; 14(11): 1-21.
10. de Graaff LC, van Essen M, Schipper EM, Boom H, Duschek EJ. Unnecessary surgery for acute abdomen secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Am J Emerg Med* 2012; 30(8): 1607-1612.
11. Mukamal KJ, Ghimire S, Pandey R, Fiarman GS, Gautam S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, and risk of appendicitis. *Ann Epidemiol* 2012; 22(10): 747-750.
12. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002; 324(2): 106-108.
13. Hachem CY, Balci NC, Desai D. Recurrent nausea, vomiting, and abdominal pain. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 1-2.
14. Coelho ML, Amaral R, Curvo-Semedo L, Caseiro-Alves F. Small bowel angioedema induced by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor: US and CT findings. *JBR-BTR* 2014; 97(4): 239-241.
15. Farraye FA, Peppercorn MA, Steer ML, Joffe N, Rees M. Acute small-bowel mucosal edema following enalapril use. *JAMA* 1988; 259(21): 3131.
16. Orr KK, Myers JR. Intermittent visceral edema induced by long-term enalapril administration. *Ann Pharmacother* 2004; 38(5): 825-827.
17. Jordan MT, Cohen D. Esophageal foreign body sensation: a rare presentation of angioedema. *J Emerg Med* 2010; 39(2): 174-177.
18. Howarth D. ACE inhibitor angioedema a very late presentation. *Aust Fam Physician* 2013; 42(12): 860-862.
19. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema--a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(3): 260-264.
20. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor A. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Bowel. *Case Rep Med* 2010; 2010: 690695.
21. Bloom AS, Schranz C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema of the Small Bowel-A Surgical Abdomen Mimic. *J Emerg Med* 2015; 48(6): 127-129.
22. de Graaff LC, van Essen M, Schipper EM, Boom H, Duschek EJ. Unnecessary surgery for acute abdomen secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Am J Emerg Med* 2012; 30(8): 1607-1612.