

# Anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite: iki olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced hepatotoxicity: two case reports and review of literature

Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Sedat ERTEM, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Yücel BATUR, Dr. Hanefi ÇAVUŞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

**ÖZET:** Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlara bağlı olarak hepatotoksisite gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir. Burada, ACE inhibitörleriyle ilgili bulunan iki akut hepatit olgusu sunuyoruz. Birinci olguda, kaptopril tedavisi başlandıktan 20 gün sonra hepatit bulguları ortaya çıkmış ve ilacın kesilmesini izleyerek 3 ay içinde klinik ve laboratuvar bulgular düzelmiştir. İkincisinde, enalapril tedavisinin yaklaşık 45. gününde hepatotoksik semptom ve bulgular meydana gelmiş, ilacın kesilmesinden 1.5 ay sonra tam düzelme gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: **Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, kaptopril, enalapril, ilaca bağlı hepatotoksisite**

**ANJİYOTENSİN** konverting enzim (ACE) inhibitörleri, hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlardan klinik kullanıma ilk giren kaptopril ile daha sonra geliştirilen enalapril ve diğerlerinin yan etki insidansı azdır, çoğunun klinik önemi fazla değildir ve reversibldir. Seyrek olarak, daha çok başlangıç dozundan sonra görülen semptomatik hipotansiyon, senkop, yorgunluk, diare bulantı, öksürük, anjiyonörotik ödem, kaşıntı, ateş ve eozinofilinin eşlik ettiği deri döküntüleri, tat bozuklukları, miyalji, depresyon, stres inkontinansı bildirilmiştir. Bunların yanı sıra, nötropeni, agranülozitoz, proteinüri, intersitisiyel nefrit, kalp yetmezliğinde ve bilateral renal arter stenozunda üre, kreatinin düzeylerinde artma gibi nadir, fakat ciddi sonuçlar doğurabilecek etkileri de bilinmektedir (1).

ACE inhibitörleriyle ilgili olarak gelişen hepatotoksisite olayı son derece azdır. Literatür taramasında bu güne kadar yayınlanmış, kaptoprile bağlı 20 civarında (2-8), enalaprile bağlı 7 (7-13)

**SUMMARY:** Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are widely used in the treatment of heart failure and hypertension. There are few reports on hepatotoxicity due to these drugs. In this report, we present two cases of acute hepatitis associated with ACE inhibitors. In the first case, signs and symptoms of hepatitis occurred 20 days after the initiation of captopril treatment and the clinical and laboratory findings returned to normal during the 3 months period following the drug withdrawal. In the second case, hepatotoxic symptoms and signs were observed on the 45th day of enalapril treatment and the patient recovered totally in 1.5 months after the termination of the treatment.

Key words: **Angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril, enalapril, drug-induced hepatotoxicity**

ve lisinoprile bağlı sadece bir (14) hepatotoksisite olgusu bulabildik. Burada, kaptopril ve enalaprile bağlı olarak hepatotoksisite gelişen iki olgu bildiriyoruz.

## OLGU I

Kadın hasta, 68 yaşında. 10 yıldan beri hipertansiyonu bulunan olguda, 27.1.1994 günü sol hemipleji gelişmiş. Yatırıldığı hastanede TA 270/140 mmHg ölçülmüş, beyin BT'de iki adet infarkt alanı saptanmış. Kan biyokimyası normal sınırlarda imiş. Dipiridamol 75 mg x 3/gün, kaptopril 12.5 mg x 2/gün başlanan olgu, 5 gün izlendikten sonra taburcu edilmiş. 15.2.1994 günü bulantı, iştahsızlık, halsizlik, kaşıntı, göz akları ve cilt renginde sararma, idrar renginde koyulaşma başlamış. Başka bir hastanenin İç Hastalıkları servisine 20.2.1994 günü yatırılmış, serum transaminaz ve bilirübin değerlerinde artma saptanmış. Abdominal BT'de karaciğer, intra hepatik safra kanalları, koledok, safra kesesi, vasküler yapılar dalak normal olarak değerlendirilmiş, pankreatik kanalda minimal genişleme saptanmış. Sarılığın artması, biyokimyasal bulguların daha da kötüleşmesi üzerine 1.3.1994'te kliniğimize sevke-

dilen olgunun, son 6 ay içinde operasyon ve dış bakımı öyküsü bulunmadığı, kan transfüzyonu yapılmadığı, alkol kullanmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde kan basıncı 130/70 mmHg, kalp hızı 92/dk, ritmik, koltuk altı ısısı 36.5°C bulundu. Bilinç açık ve koopere, skleralar ve deri ikterik idi, flapping tremor saptanmadı. Aort ve mezokardiak odaklarda 2/6 dereceden sistolik üfürüm duyuldu, solunum sesleri normal olarak değerlendirildi. Karında defans, duyarlılık, organomegali, kitle saptanmadı. Sol taraf ekstremitelerde güç kaybı vardı. Hematokrit %35, lökosit 3900, lökosit formülünde eozinofil %8, eritrosit sedimentasyon hızı 24 mm/h bulundu. Kanda üre, kreatinin, şeker, iyonogram değerleri, serum ve idrarda amilaz aktiviteleri normal sınırlarda idi. SGOT 510 Ü/L (normal: <40 Ü/L), SGPT 566 Ü/L (normal:<40 Ü/L), alkalen fosfataz 48 KAÜ (normal: <15 KAÜ), total bilirübin 15mg/dl, direkt bilirübin 8mg/dl, serum albümin 3.1g/dl, globülin 1.8g/dl, protrombin zamanı 14sn (normal: 12sn) saptandı. İdrarda bilirübin 3 pozitif bulundu.

Ultrasonografik incelemede, karaciğer normal büyüklük ve eko yapısında, diğer üst batın organları safra yolları ve vasküler yapılar normal olarak değerlendirildi. Serolojik olarak, anti-HAV IgM negatif, total anti-HAV pozitif, HBs Ag negatif, anti-HBc IgM negatif, anti-HBc total pozitif, anti-HBs pozitif, anti-HCV negatif, anti-CMV total ve anti-CMV IgM negatif, Paul Bunnell testi negatif, Monospot testi negatif, salmonella typhi H, salmonella thyphi O, salmonella paratyphi B aglutinasyon testleri negatif; Brucella mellitensis (S. Write) ve Rose Bengal testleri de negatif idi. ERCP'de, intrahepatik safra kanalları, koledok ve pankreas kanalı normal bulundu, safra kesesi vizüalize oldu (11.3.1994). Karaciğer biyopsisinde (16.3.1994), karaciğer lobül yapısı ve kordonsal dizilimin düzenli olarak izlendiği, ancak sentrlobüler alanlarda kolestaz bulguları ve parankim hücrelerinde yağlanma bulunduğu, portal alanların düzenli olduğu, portal alanlarda tıkanmayı düşündürecek morfolojik bulgu izlenmediği bildirildi. Hepatopatolog, bu bulguların en sıklıkla ilaca bağlı olduğu kanısını belirtmiştir.

Tedavi olarak, başlangıçta iştahı azalmış olan olguda, sıvı-elektrolit desteği yapıldı, proflaktik olarak K vitamini ve peroral laktüloz başlandı. Kullanmakta olduğu dipridamol ve kaptopril kesildi. 7.3.1994 günü, akciğer kaidelerinde staz rallerinin duyulması üzerine tedaviye digoksin ve monosorbit dinitrat eklendi. İzlem süresince kanda üre ve kreatinin düzeyleri normal sınırlarda kaldı, günlük ortalama 1500 cc idrar çıkışı korundu. Herhangi bir antihipertansif verilmemesine kar-

şın kan basıncı 120/60, 140/70 mmHg arasında seyretti. Kalp atım sayısı 92-80/dk arasında oynadı. Koltuk altı ısısı 37°C'yi aşmadı. 3.3.1993 günü, SGOT ve SGPT düzeyleri doruğa erişti (700 ve 720 Ü/L). ALP düzeyi 4.3.1994 günü 102 KAÜ ile en yüksek konumundaydı. İzleyen günlerde, hastanın genel durumunda düzelmeye birlikte, serum transaminaz ve ALP düzeylerinde kademeleli bir düşme gözlenirken, serum total bilirübin düzeyi haftalarca 15-25mg/dl arasında kaldı. Bunun üzerine tedaviye ursodeoksikolik asit 250 mg x2/gün eklendi. Hasta, 11.4.1994 günü kendi isteği ile taburcu olurken, SGOT 70 Ü/L, SGPT 57 Ü/L, ALP: 48 KAÜ, total bilirübin 20 mg/dl idi. Taburcu olduktan 2 ay sonra evinde ziyaret edilen hastanın, bir ay önce sarılığının kaybolduğu, sol taraf ekstremitelerinde güçsüzlük dışında yakınmasının bulunmadığı öğrenildi. Nörolojik sekel dışında, diğer fizik bulgular normaldi. Kontrol amacıyla önerilen ikinci bir karaciğer biyopsisini kabul etmedi. Alınan kan örneğinde, KCFT tümüyle normal sınırlar içinde saptandı.

## OLGU II

Erkek hasta, 61 yaşında. 1992'de hipertansiyon tanısı konmuş ve 10.6.1993'te enalapril 10 mg x 2/gün tedavisine geçilmiş. 20.7.1993 günü kaşıntı yakınması başlamış, 26.7.1993'de cilt renginde, göz aklarında sararma farketmiş. 31.7.1993'de yapılan fizik muayenede, hafif ikter dışında patolojik bulgu gözlenmedi. SGOT 186, SGPT 320 Ü/L, GGTP 427 Ü/L, ALP 16 KAÜ, total bilirübin 2.7 mg/dl, direkt bilirübin 2mg/dl, bulundu. Ultrasonografik incelemede, karaciğer normal büyüklükte ve ekojenitedeydi; karaciğer sağ lobunda 1.5cm ve 1cm çaplarında 2 adet hemanjiom gözlemlendi; hepatic venler, intrahepatik safra yolları, dış safra yolları, safra kesesi, dalak, portal ve splenik venler normal olarak değerlendirildi. Total anti-HAV pozitif, anti-HAV IgM negatifti, B ve C hepatit virusuna ilişkin antijen ve antikörler negatifti. Anti-CMV total pozitif, anti-CMV IgM, Paul Bunnell testi, Monospot testi, salmonella typhi H, salmonella thyphi O, salmonella paratyphi B aglutinasyon testleri, Brucella mellitensis (S. Write) ve Rose Bengal testleri negatif saptandı.

Bu sonuçlarla, akut infeksiyöz bir hepatit tanısından uzaklaşılana olguya, 4.8.1993 günü ERCP yapıldı. Pankreatik kanal ve safra yolları vizüalize edildi, normal değerlendirildi. ERCP sonrası, epigastriumunda sürekli karekterde künt bir ağrı başladı. Fizik muayenede, batında anlamlı bulgu yoktu, sedimentasyon hızı 41 mm/h, lökosit sayısı 9000/mm<sup>3</sup>, serum amilaz 128 SÜ, idrar amilazı 900 SÜ idi. Bunun üzerine 5.8.1993 günü kliniğe

yatırılan olguya, oktreetid sc, piperasilin 4g/gün başlanmış, iv sıvı desteği yapılarak ağızdan alım kesildi. Ertesi gün abdominal şikayeti olmayan ve karında patolojik bulgu saptanmayan hastada ağızdan alıma izin verildi. Öte yandan, ikterin yoğunlaştığı gözlemlendi. Serum total bilirubin 9.4 mg/dl, SGOT 350 Ü/L, SGPT 350 Ü/L, ALP 18 KAÜ bulundu, amilaz değerlerinin normale döndüğü saptandı. İzleyen günlerde ikterin azalmaya başlaması ve laboratuvar bulgularının progresif olarak düzelmesi üzerine, hasta önerilen karaciğer biyopsisini kabul etmedi. Kliniğimizde izlendiği süre içinde, herhangi bir antihipertansif verilmedi, kan basıncı ve kalp atım sayısı normal seyretti. Koltuk altı ısısı 36.8C'yi aşmadı. Kaşıntı nedeni ile 6.8.1993 tarihinde kolestiramin başlandı. 13.8.1993'de ikter dışında yakınması olmayan olgu taburcu edildiğinde, SGOT 75 Ü/L, SGPT 56 Ü/L, ALP 21 KAÜ, Total bilirubin 4.9 mg/dl idi. 1.9.1994 günü yapılan kontrolde, olgu asemptomatikti, fizik muayene ve KCFT dahil laboratuvar bulguları normaldi.

#### TARTIŞMA

Burada, ACE inhibitörüne başlandıktan bir süre sonra semptomların ortaya çıktığı ve ilacın kesilmesini izleyerek, tam bir klinik ve biyokimyasal düzelmeye görüldüğü iki hepatit olgusu sunulmuştur. Bu olgularda, sorumlu bir mikrobiyolojik bir etkenin saptanamamış ve safra yolu obstrüksiyonunun ekarte edilmiş olması klinik tablodan kullandıkları ilaçların sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Kaptopril kullanan ilk olguda elde edilen histopatolojik bulgular da bunu desteklemektedir. Bu olgunun, kaptoprile ek olarak kullanıldığı dipiridamol ile ilgili bugüne kadar, herhangi bir hepatotoksisite olgusu bildirilmemiştir. Kaptoprile bağlı hepatotoksisite saptanan olguların biyopsi yapılan bir kısmında, ilaç reaksiyonu ile uyumlu değişiklik gözlemlendiği bildirilirken, inflamasyon olmaksızın kolestaz bulguları, intrahepatik kolestaza ek olarak portal eozinofilik reaksiyon, submasif nekroz ve masif nekroza kadar değişen geniş bir spektrum içinde değişik bulgular sunulmuştur (3,4). Karaciğer biyopsisi bildirilen enalapril'e bağlı bir hepatotoksisite olgusunda, sentriobüler zonda yoğun olarak hücresel dejenerasyon ve ılımlı inflamasyonla birlikte fokal nekroz alanları gözlemlendiği; portal traktüsle, nekrotik bölgelerin mononükleer hücreler ve eozinofillerle infiltre olduğu saptanmıştır (11). Bu bulgular, ACE inhibitörlerine bağlı gelişen karaciğer zararlanmasının ortak bir histolojik örnek içinde olmadıklarını ortaya koymaktadır.

Klinik olarak ise, kaptopril'e bağlı hepatotoksisite

olgularının çoğunun kolestatik tipte olduğu, fakat daha az olarak mikst ve pür hepatoselüler patern gösterenlerin de bulunduğu bildirilmiştir (2-5). Daha önce yayınlanan olgularda, enalapril'e bağlı karaciğer bozukluğunun da, kolestatik veya hepatoselüler natürde ortaya çıkabileceği gözlemlenmiştir (8,9,11-13). Rosellini ve ark. (11), SGOT'un 14 katı aşkın, SGPT'nin 40 kata yakın arttığını bildirmişlerdir. Birinci olgumuzda, transaminazlar 18, ALP yaklaşık 7 kat yükselmiş; ikinci olgumuzda, transaminazlar yaklaşık 9, ALP rahatsız edici kaşıntıya rağmen 2 kattan daha az artış göstermiştir. Kaptopril kullanan birinci olgumuzda, ilacın başlanmasıyla karaciğer fonksiyonlarının bozulması arasında yaklaşık 20 günlük bir interval varken, enalapril kullanan ikinci olgumuzda, bu süre 1.5 aydır. Literatürde, kaptoprile bağlı hepatotoksisite olgularında, latent dönem için 1 hafta ila 20 ay arasında değişen çok geniş bir aralık bildirilmiştir (2-4,8). Sınırlı sayıdaki enalapril'e bağlı hepatotoksisite olgularında bu süre 1 ila 2 ay arasında değişmektedir(8,11,13). Birinci olgumuz, ilacın kesilmesinden sonra yaklaşık 3 ay, ikincisi, yaklaşık 1.5 ay içinde klinik ve biyokimyasal düzelmeye göstermiştir. Kaptoprile bağlı hepatotoksisitede, rezolüsyon süresinin 1 hafta ila 7 ay arasında değiştiği bildirilirken (2-4,8) enalapril'e bağlı olgularda iki ay içinde normale dönüş rapor edilmiştir (8-13).

Sunulan iki olgu da benign bir seyir izlemişlerdir. Hagley ve ark. (8), kaptoprile bağlı karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozulduğu kanıtlanan bir hastanın, hekimin önerisinin aksine ilacı 6 ay daha almaya devam ettiğini, kaptopril kesildikten 5 ay sonra da, KCFT'nin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bu olgu ve literatürdeki diğer olguların çoğunda olduğu gibi, ACE inhibitörlerine bağlı karaciğer bozukluğunun reversibl olduğu görülse de, kaptopril'e bağlı karaciğer bozukluğu nedeni ile iki ölüm olgusu bildirilmiştir. Bunlardan, biyopsi ile masif akut hepatik nekroz gösterilen bir olgu hepatik koma (4), diğeri hepatorenal sendrom (6) gelişerek kaybedilmiştir.

Değişik ACE inhibitörlerinin aynı mekanizmayla mı, yoksa farklı mekanizmalarla mı hepatotoksisite yaptığı belli değildir. Bazı yazarlar, kaptoprile bağlı hepatotoksisitenin sülfidril grubuna bağlı olduğunu öne sürmüşler (15) ise de, daha sonraki yıllarda, enalapril (7-13) ve lizinopril (14) alan hastalarda gelişen hepatotoksisite olayları bu hipotezi zayıflatmıştır. Çünkü, gerek enalapril gerekse lizinopril, sülfidril grubu içermemektedir (16). Bildirilen olguların bir kısmında tablonun ateş, titreme, eozinofili ile birlikte olması ve çoğu hastada ilaç alımı ile karaciğer tutulumu arasın-

daki sürenin kısa oluşu nedeniyle hepatotoksisiteyi, aşırı duyarlık reaksiyonu ile açıklamak mümkündür. Öte yandan, farklı zamanlarda, aynı hastada hem enalapril ve hem de kaptoprile bağlı hepatotoksisitenin ortaya çıktığı bildirilen iki olgu (7,8), ACE inhibitörlerinin hepatotoksisitesinden sorumlu genel bir mekanizmanın söz konusu olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak, sunduğumuz ve daha önce bildirilen olguların öğretici tarafları şöyle sıralanabilir:

#### KAYNAKLAR

1. Gavras H, Gavras I: Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. *Hypertension* 1988; 11(Suppl II): 37-41.
2. Zimran A, Abraham AS, Hershko C. Reversible cholestatic jaundice and hyperamylasaemia associated with captopril treatment. *Br Med J* 1983; 287: 1676.
3. Rahmat J, Gelfand RL, Gelfand MC, Winchester JF, Schreiner GE, Zimmerman HJ: Captopril-associated cholestatic jaundice. *Am Coll Phys* 1985; 102: 56-8.
4. Crantock L, Prentice R, Powell L. Cholestatic jaundice associated with captopril therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 528-30.
5. Hagley MT. Captopril-induced cholestatic jaundice. *S Med J* 1991; 84: 100.
6. Pederson JH, Clementsen PS, Hoyer S, Hansen BA. Captoprilinducet toksisk hepatitis. *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 2911-2.
7. Shionoiri H, Nomura S, Oda H, Kimura K, Takasaki I, Takagi N, et al. Hepatitis associated with captopril and enalapril but not with delapril in a patient with congestive heart failure receiving chronic hemodialysis. *Curr Ther Res* 1986; 42: 1171-6.
8. Hagley MT, Benak RL, Hulisz DT. Suspected cross-reactivity of enalapril and captopril-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 780-1.
9. Mikloweit P, Bienmuller H. Drug-induced intrahepatic cholestasis caused by flecainide acetate and enalapril. *Internist (Berlin)* 1987;28: 193-5.
10. Lunel F, Grippon P, Cadranel JF, Victor N, Opolon P. Acute hepatitis after taking enalapril maleate (letter). *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 174-5.
11. Rosellini SR, Costa PL, Gaudio M, Saragoni A, Miglio F. Hepatic injury related to enalapril. *Gastroenterology* 1989; 97: 810-2.
12. Todd P, Levinson D, Farthing MJG. Enalapril-related cholestatic jaundice. *JR Soc Med* 1990; 83: 271-2.
13. Kitai E, Sandiuk A, Zalewski S. Enalapril-induced immunologic impairment of hepatic function. *J Fam Pract* 1991; 33: 301-2.
14. Larrey D, Babany G, Bernuau J, Arndrieux J, Degott C, Pessayre D, Benhamou JP. Fulminant hepatitis after lisinopril administration. *Gastroenterology* 1990; 99:1832-3.
15. Harault de Ligny B, Mariot A, Kessler M. Hepatite au cours d'une polytherapie associant le captopril. *Therapie* 1982; 37: 689-702.
16. Williams GH. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988; 319: 1517-25.