



**TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ**

**HEREDİTER ANJİOÖDEM
TANI VE TEDAVİ
ULUSAL REHBERİ
2022**

Yazarlar (Soyisim alfabetik)

Yazarlar		ORCID NO
Prof Dr Arzu Bakırtaş	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-7694-8944
Doç Dr Esra Birben	Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, MolekülerBiyoloji Anabilim Dalı	0000-0003-1192-309X
Prof. Dr. İlknur Bostancı	Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Uzmanı	0000-0001-6392-5877
Prof. Dr. Suna Büyüköztürk	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0002-1899-5566
Doç. Dr. Ebru Damadoğlu	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0001-6250-2100
Prof. Dr. Semra Demir	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0003-3449-5868
Prof. Dr. Yavuz Demirel	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı	0000-0002-1386-3353
Prof. Dr. Dane Ediger	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bölümü	0000-0002-2954-4293
Prof. Dr. Aslı Gelincik	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0002-3524-9952
Prof. Dr. Okan Gülbahar	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı	0000-0002-5341-9070
Prof. Dr. Mustafa Güleç	Özel Ankara Güven Hastanesi, İç Hastalıkları, İmmünoloji ve Alerji Uzmanı	0000- 0002- 0157- 2612
Prof. Dr. H. İlbilge Ertoý Karagöl	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-8190-062X
Prof. Dr. Gül Karakaya	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0002-7524-091X
Doç. Dr. Özgür Kartal	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği	0000-0002-6666-581X
Prof. Dr. Özlem Keskin	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-3061-7832
Prof. Dr. Fazıl Orhan	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-4850-932X
Prof. Dr. Öner Özdemir	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü	0000-0002-5338-9561
Prof. Dr. Betül Ayşe Sin	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı	0000-0002-8896-9101
Prof. Dr. Özge Soyer	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-7444-251X
Prof. Dr. Osman Şener	SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı	0000-0002-8174-2895
Prof. Dr. Fulya Tahan	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı	0000-0002-8849-3422
Doç. Dr. Derya Ünal	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	0000-0001-9741-5939
Doç. Dr. Ebru Arık Yılmaz	Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı	0000-0002-6204-2754

İÇİNDEKİLER

- 1. Önsöz**
- 2. Rehberin Hazırlanma Aşamaları ve Önerilerin Oluşturulması**
- 3. Kısaltmalar**
- 4. Öneriler Tablosu**
- 5. Herediter Anjioödem Tanımı ve Tarihçesi**
- 6. Herediter Anjioödemde Patogenez ve Herediter Anjioödem Tipleri**
- 7. Herediter Anjioödemde Tıbbi Öykü ve Klinik Bulgular**
- 8. Herediter Anjioödemde Atak Tetikleyicileri**
- 9. Herediter Anjioödem ve Hormonlar**
- 10. Herediter Anjioödemde Genetik Testler ve Aile Taraması**
- 11. Herediter Anjioödemde Laboratuvar Değerlendirme**
- 12. Herediter Anjioödem Tanı Kriterleri**
- 13. Herediter Anjioödemde Ayırıcı Tanı**
- 14. Acil Serviste İzole Anjioödem Yönetimi**
- 15. Herediter Anjioödem Tedavisinde Kullanılmakta Olan İlaçlar**
- 16. Herediter Anjioödemde Yeni Geliştirilen İlaçlar**
- 17. Herediter Anjioödemde Atak Tedavisi**
- 18. Herediter Anjioödemde Kısa Süreli Profilaksi**
- 19. Herediter Anjioödemde Uzun Süreli Profilaksi**
- 20. Herediter Anjioödem Hastalarında Tedavi Monitörizasyonu**
- 21. Gebelik ve Emzirme Döneminde Herediter Anjioödem**
- 22. Girişimsel İşlemler ve Cerrahi Operasyon Sürecinde Herediter Anjioödem**
- 23. Herediter Anjioödemde Hasta ve Aile Eğitimi**
- 24. Çocukluk Çağı Herediter Anjioödem**

1. Önsöz

Hereditör anjioödem, nadir hastalıklar arasında yer alan ancak ölümcül olabilme ve çocukluktan itibaren her yaştaki hastayı etkileyebilme potansiyeli nedeniyle günlük klinik pratikte dikkat edilmesi gereken önemli bir hastalıktır. Temel olarak vücudun değişik bölgelerinde şişme ataklarının veya karın ağrısı ataklarının görülmesi nedeniyle başlıca alerji, dermatoloji, acil servis hekimleri, aile hekimleri ve çocuk hekimleri gibi farklı branştan hekimlerin karşılaşabildiği ancak nadir olması nedeniyle akla gelmeyen, akla gelmediği için de tanı ve tedavisi gecikebilen bir hastalıktır. Ayrıca hereditör anjioödem hastalarında uygulanan diş işlemleri, baş boyun bölgesinde tehlikeli bir ödem atağını başlatabileceği için riskli kabul edilmektedir. Bu nedenle diş hekimliği pratiğinde de hastalık akla getirilmelidir.

Hastalığın tanı konma süresi, ilk belirtiden itibaren halen 10 yılın üstündedir. Hastalık, başlıca alerjik anjioödem ile karıştırılmakta ve hastalara özellikle acil servislerde gereken atak tedavisi yerine adrenalin, antihistaminik ve kortizon gibi etkisiz tedaviler uygulanmaktadır. Hastalıkta görülen karın ağrısı atakları, akut cerrahi karını taklit edebilmekte ve bu nedenle hastalar apendektomi gibi gereksiz cerrahi uygulamalara tabi tutulmaktadır. Ayrıca kolik tarzında 24-72 saat süren ataklarla seyreden karın ağrısı, Ailevi Akdeniz Ateşi ile de sıkça karıştırılmaktadır. Larinks bölgesinin tutulması asfiksi ve ölümlle sonuçlanabilmektedir. Maalesef tanı konulmamış hastalarda larinks ödemine bağlı ölüm %30'dur. Tanı konulup tedavi edilen hastalarda ise bu oran %1'den az olarak bildirilmektedir. Hastalığın otozomal dominant genetik geçiş göstermesi nedeniyle hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme ihtimali yüksek olduğu için aile taraması tanı koymada çok önemli bir yaklaşımdır.

Hereditör anjioödem tanısı için ürtikerin eşlik etmediği anjioödem tarif eden hastada yapılması gereken laboratuvar testleri, serum kompleman 4, C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyon ölçümüdür. Bu tetkikler, hastaların %85'inde düşük seviyede ölçülerek tanı koymada yeterli kabul edilmektedir. Az sayıda hastada ise bu testler normal olup ek olarak genetik testlerin yapılması gerekebilmektedir.

Tüm dünyadaki güncel rehberlere göre her türlü atak olabildiğince erken dönemde tedavi edilmelidir. Hastanın atağını tetikleyecek bir cerrahi girişimden önce atak önleyici tedavi yapılması, kısa süreli profilaksi uygulamasıdır. Sık atak geçiren hastalarda atak olmaması için verilen koruyucu tedavi ise uzun süreli profilaksidir. Tüm tedavi modellerinin ortak noktası, hasta ve ailesinin eğitimidir. Ülkemizde atak tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında yeterli ölçüde bulunmaktadır. Ancak uzun süreli profilaksi için yeni kuşak tedavi ajanları dediğimiz Avrupa ve ABD rehberlerinde birinci basamak ilaçlar olarak tanımlanan ilaçlar henüz ülkemizde mevcut değildir. Bu bağlamda sağlık otoritelerinin ülkemizdeki güncel tanı ve tedavi imkânlarını değerlendirmesi için mevcut durumu gözler önüne seren rehberimizin iyi bir kaynak teşkil edeceği kanaatindeyiz.

Hastalık için ülkemizde yayınlanan ilk kaynak olan Ulusal Hereditör Anjioödem Tanı ve Tedavi Rehberi hazırlanırken dünyadaki en güncel literatür verileri ve uygulamada olan uluslararası rehberler değerlendirilmiştir. Rehberde hastalığın tanımı,

tarihçesi, patogenezi, tipleri, atak tetikleyicileri, hormonlarla ilişkisi, hastalığın klinik belirti ve bulguları, tanı kriterleri, kullanılan genetik testler, laboratuvar değerlendirme, aile taraması, ayırıcı tanısı, acil serviste anjioödem yönetimi, geliştirilmekte olan ilaçlar, yurtdışında ve ülkemizde kullanılmakta olan ilaçlar, atak tedavisi, kısa ve uzun süreli profilaksi, tedavi monitörizasyonu, gebelik ve emzirme döneminde ve girişimsel işlemler ve cerrahi operasyon sırasında hastalık ve aile ile hasta eğitimi konuları başlıklar halinde anlatılmıştır. Ayrıca çocukluk döneminde görülen herediter anjoödem, pediatri hekimlerinin ilgisini çekmesini sağlamak amacıyla tanı ve tedavi ilkeleriyle birlikte ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır.

Rehber yazarları tarafından belirlenmiş olan toplam 120 öneri, rehberin başında yer alan 'öneriler tablosu'nda gösterilmektedir. Her öneri, ilgili yayınların kalitesine dayanan Grade kanıt sistemi ile değerlendirilmiştir. Daha sonra rehber yazarları tarafından tartışılarak oylama usulüyle her bir öneri için 'uzlaşa kararları' verilmiştir. Rehberin ulusal kimliğini oluşturmak için rehber dernek websitesine yüklenerek çoğunluğu alerji ve klinik immünoloji uzmanı olan dernek üyeleriyle ve link yoluyla HAÖDER hasta derneği ve ülkemizde bulunan hastalığın tedavisiyle ilgili ilaç firmalarıyla paylaşılmış ve geri bildirimleri alınmıştır. Ayrıca rehber, ulusal rehber niteliğinin değerlendirilmesi için Kanıta Dayalı Tıp Derneği'nin denetimine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak tüm paydaşlardan alınan geri bildirimler, herediter anjioödem konusunda deneyimli uzmanların görüşleri, ülkemizdeki sağlık politikaları da göz önünde bulundurularak ele alınmış ve "Ulusal" hedefleri kapsayan bir doküman niteliğini kazanmıştır.

Tam bir ekip çalışması ile hazırladığımız rehberimizin herediter anjioödem hastalarının takip ve tedavisinde güncel bir bilimsel kılavuz niteliği kazanarak hastalarımıza ve hastalık ile ilgili tüm paydaşlarımıza (meslektaşlarımıza, diğer sağlık personelimize, sağlık otoritesine ve ilaç endüstrisine) yol gösterici olması dileğiyle...

Editörler
Aslı Gelincik
Mustafa Güleç

AİD Yönetim Kurulu Başkanı
V. Dilşad Mungan

2. Rehberin Hazırlanma Aşamaları ve Önerilerin Oluşturulması

Rehberin Hazırlanma Aşamaları

Ulusal Hereditör Anjioödem Tanı ve Tedavi Rehberi'nin planlanması, dernek hereditör anjioödem çalışma grubu üyelerinin iş birliği ile yapılmıştır. Rehber editörleri tarafından konu başlıkları belirlenmiş, derneğin Hereditör Anjioödem Çalışma Grubu üyeleri konuyla ilgili bilgilendirilmiş ve çalışma grubu başkanı ve rehber editörü Mustafa Güleç tarafından konu başlıkları yazarların deneyimleri ve ilgi alanları gözetilerek karşılıklı konuşularak dağıtılmıştır.

Rehber hazırlıkları için rehber yazım kuralları belirlenmiş ve çalışma takvimi oluşturulmuştur. Yazarların bölümlerinde mümkün oldukça şekil ve tablolara yer verilmesi sağlanmıştır. Güncel literatürün yanı sıra yazarlar, en güncel uluslararası rehberler olarak Amerikan Hereditör Anjioödem Birliği Medikal Danışma Kurulu rehberi 'US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.', Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) ve Dünya Allerji Organizasyonu (WAO)'nun ortak rehberi 'The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10.' ve Kanada rehberini 'The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. (2019) 15:72.' taramışlardır.

Rehberin uluslararası rehberlerin adaptasyonu metoduyla hazırlanmamış olmasının nedenleri; rehberin uluslararası rehberlere göre daha kapsamlı bir içeriği hedef alması, ülkemizde hastalığın tanı ve tedavisi için mevcut imkânların farklılık arzemesi, güncel klinik uygulama pratiğine yönelik olmasının hedeflenmiş olması ve ülkemiz koşullarına uygun hasta kimliği ve acil hareket planına ihtiyaç duyulması gibi esaslardır.

Süreç içinde yazarlardan toplanan yazılar içerik ve format yönünden editörler tarafından değerlendirilmiş ve gerekli kısımlar için düzenleme istenmiştir. Bölümler tamamlandıktan sonra her bölümü ilgilendiren öneriler, 9.03.2022 tarihinde gerçekleştirilen 'Rehber Önerileri Uzlaş Toplantısı'nda teker teker ele alınmış, toplantıya katılan toplam 19 yazar tarafından tartışılmış ve oylanmıştır.

GRADE yöntemi ile oluşturulan her bir öneriye yazarların katılıp katılmadığı gizli oylama yöntemi ile oylanmıştır. Öneriye katılımcıların $\geq 90\%$ 'inin katılması halinde 'güçlü uzlaş', öneriye katılımcıların $70-89\%$ 'unun katılması durumunda 'uzlaş' ve $51-69\%$ 'unun katılımı durumunda ise 'çoğunluk onayı' nin söz konusu olduğu kabul edilmiştir. Öneriler tablosundaki oylama sütunu elde edilen sonuçlara göre doldurulmuştur.

Toplantı sonrası oluşturulan öneriler tablosu ve tüm rehber 12-14 Mart 2022 tarihleri arasında yazarların onayına, 16-18 Mart 2022 tarihleri arasında ise webistesine konulmak suretiyle dernek üyelerinin ve link paylaşımı yöntemiyle ise HAÖDER hasta derneği ve ilaç endüstrisinin onayına sunulmuştur.

Tüm paydaşlardan geri bildirimler alındıktan ve gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra rehber, 21 Mart 2022 tarihinde rehber yazarı olmayan, allerji ve klinik immünoloji uzmanı Gülfem Çelik'e, Kanıta Dayalı Tıp Derneği'ne ve dernek yönetim kuruluna değerlendirme için sunulmuştur.

Önerilerin oluşturulması

Bu rehberde; HAÖ alanında literatürdeki mevcut veriler GRADE yöntemine göre ele alınmıştır. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*, tedavide kullanılan bir ilaç veya tanı-tedavi yöntemlerinin kanıt, etki, yan etkileri, maliyetini de göz önüne alarak sistematik değerlendirme sonucu önerilerde bulunur.

HAÖ rehberinde mevcut tanı ve tedavi yaklaşımlarının kanıt kalitesi ve öneri düzeyleri belirlenmiştir. Öneriler tablosunda ve metinde kanıtlar ve öneriler (kanıt kalitesi, öneri düzeyi) olarak ifade edilmiştir.

GRADE Değerlendirmesi

Kanıtların Kalitesi

Yüksek: İyi planlanmış ve yürütülmüş randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

Orta: Az sayıda hasta içeren, daha düşük kalitede randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

Düşük: Gözlemsel çalışmalardan (Kohort ve olgu kontrol) elde edilen sonuçlar.

Çok düşük: Olgu serisi, uzman görüşü.

Kanıtların Değerlendirilmesi

Yüksek: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

Orta: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

Düşük: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

Çok düşük: Halen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Öneriler

Kuvvetli öneri: Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur.

Zayıf öneri: Yarar/risk oranı yeterince belirli değildir. Yeterli derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir çoğu da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim duyulur.

Pozitif öneri: Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

Negatif öneri: Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmamasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

*Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336: 1049-51.

3. Kısaltmalar

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ANGPT1: Anjiopoetin 1
APP: Aminopeptidaz P
ARE: Androjene duyarlı element
aPTT: Aktive parsiyal tromboplastin zamanı
B1R: Bradikinin reseptör 1
B2R: Bradikinin reseptör 2
CCL5(C-C motif) ligand 5
C1-INH: C1 esteraz inhibitörü proteini
C4: Kompleman 4
ÇAA:Çeyrekler arası aralık
DMAK: Düşük moleküler ağırlıklı kininojen
DPP4: Dipeptidil peptidaz-4
EGF: Epidermal büyüme faktörü
EAÖ: Edinilmiş anjioödem
EMA: European Medicines Agency (Türkçe: Avrupa Tıp Ajansı)
eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz
ERE: Estrogen response element (Östrojene duyarlı element)
FDA: Food and Drug Administration (Türkçe: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)
FXII: Faktör XII
gC1Qr: C1q'nun globüler reseptörü
HAÖ: Herediter anjioödem
HS3ST6: Heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6
HSP90: Heat shock protein 90 (ısı şok proteini 90)
İFN γ : İnterferon γ
İL-1: İnterlökin 1
IU: International unit (Türkçe: İnternasyonel ünite)
İV: İntravenöz
KNG1: Kininojen 1 geni
KSP: Kısa süreli profilaksi
MASP-1: Mannoza bağlayan lektin ilişkili serin proteaz-1
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MLPA: Multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu tekniği
MPO: Miyeloperoksidaz
MYOF: Myoferlin
NEP: Nötral endopeptidaz
NF κ B: Nükleer faktör kappa B
NFL: Nazofaringolarinoskopi
NO: nitrik oksit

Normal C1-INH HAÖ (Tip III HAÖ):

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç

PLG: Plazminojen

pdC1-INH: Plazma kaynaklı C1-INH

PO: Per oral (ağızdan)

rh C1-INH: Rekombinant insan C1-INH

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SDP: Solvent/deterjanla muamele edilmiş plazma

SERPİNG 1: Serin proteaz inhibitör gen 1

SK: Subkutan

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TDP: Taze donmuş plazma

TGFβ3: Transforming growth factor β3

TIE2: Tunika interna endotelial hücre kinaz 2

Tip I C1-INH HAÖ: C1 esteraz inhibitörü proteini ile ilişkili olan Tip I HAÖ

Tip II C1-INH HAÖ: C1 esteraz inhibitörü proteini ile ilişkili olan Tip II HAÖ

TNF-α: Tümör nekroz faktör α

U: Ünite

uPA: Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü

USP: Uzun süreli profilaksi

ÜSYE: Üst yolunum yolu enfeksiyonu

VE Kadherin: Vasküler endotelial kadherin

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

WES: tüm ekzom dizileme analizlerinin (whole exome sequencing)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

YMAK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

4. Öneriler Tablosu

	Başlık	Öneri	Kanıt kalitesi	Öneri Düzeyi	Açıklama	Oylama sonucu (%)	
1.	Atak tetikleyicileri	Hasta eğitimi	HAÖ'lü hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli, atak tetikleyicilerine karşı önlem almaları yönünde eğitilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ'lü hastaların hayat ve günlük bozulmaması esastır.	100
2.	Atak tetikleyicileri	Aşılama	Üst yolunum yolu enfeksiyonu riskini azaltmak için influenza aşısı yapılmalıdır.	Düşük	Zayıf pozitif	Enfeksiyonlar atakları tetikleyebilir.	95
3.	Atak tetikleyicileri	Diş hekimi kontrolü	Düzenli diş hekimi kontrolü atak sıklığını azaltmak adına akılda tutulmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Kronik diş-dişeti enflemasyonu önlenmeli, diş çekimi gibi cerrahi müdahale gerektirecek tedavi yöntemlerinin ihtiyacı azaltılmalıdır.	100
4.	Atak tetikleyicileri	Çocukluk çağı aşıları	Çocukluk çağı rutin aşıları, enfeksiyonlardan korunma yöntemi olarak yapılmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Çocuk hastalarda yaş gruplarına uygun zorunlu aşılamaya takvimlerine uyulmalıdır.	100
5.	Atak tetikleyicileri	Östrojen kullanımı tedbirleri	Doğum kontrol hapları veya hormon replasman tedavisi gibi ekzojen östrojen içeren tedaviler atakları tetikleyebileceği için HAÖ hastalarında kullanılması önerilmemelidir. Mutlak endikasyonu varsa HAÖ tedavisini yöneten merkeze danışılmalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli negatif	Doğum kontrol hapları veya hormon replasman tedavisi gibi ekzojen östrojen içeren tedaviler HAÖ ataklarını şiddetlendirebilir. Hastayı HAÖ nedeniyle takip eden hekim de bu süreci yöneten ekibe dâhil edilmelidir. Herhangi bir tıbbi gereklilik durumunda, östrojen içeren ilaçların kullanımına kâr/zarar dengesi gözetilerek karar verilmelidir.	100
6.	Atak tetikleyicileri	Kontrasepsiyon ajanı tercihi	Kadın hastalarda hormonal kontrasepsiyon için progesteron ilaçların kullanımı tercih edilmelidir	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100
7.	Atak tetikleyicileri	Doğum süreci	Doğum öncesinde, kadın doğum hastalıkları uzmanı, anestezi uzmanı ve immünoloji ve alerji hastalıkları uzmanı tetikleyici etkenler ve önlemleri konusunu birlikte değerlendirmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Karın ağrısı atakları, doğum sürecindeki ağrılarla karıştırılmamalıdır. Özellikle HAÖ tedavisine rağmen devam eden karın ağrısının varlığında hastaların kadın doğum uzmanlarına bir an önce başvurmaları önemlidir.	100
8.	Atak tetikleyicileri	Doğum sürecinde atak tedavisi	Komplikasyonsuz doğum eyleminde olası bir atak gelişimine karşın	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Herhangi bir komplikasyon olmayan doğum eyleminde	100

			acil durumda kullanılmak üzere atak tedavisi ilaçları hazırda tutulmalıdır.			rutin olarak işlem öncesi profilaksi zorunlu değildir.	
9.	Atak tetikleyicileri	Vajinal yol ile doğum sonrası korunma	Komplikasyonsuz vajinal doğum yapmış hastalar, doğum sonrası en az 72 saat gözlenmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Vajinal yolla doğum esnasında atak sıklığının belirgin bir artış göstermediği, bununla birlikte bazı hastalarda doğum sonrasında vulvada anjioödem geliştiği bilinmektedir.	100
10.	Atak tetikleyicileri	ACEİ kullanımı	ACEİ'leri kullanılmamalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli negatif	ACE inhibitörleri HAÖ atağını tetikleyebilir. Bu nedenle ACE inhibitörü ilaçların tercih edilmemesi gerektiği hasta ve ailesine anlatılmalıdır.	100
11.	Genetik tanı	Genotiplleme endikasyonları	C1-INH HAÖ tanısını koymak için genotiplleme önerilmemektedir.	Düşük	Kuvvetli negatif	1-C4 ve/veya C1-INH düzey ve fonksiyon ölçümlerinin ikna edici olmayan sonuçlar vermesi durumunda, yeni doğanlarda ve çocuklarda veya de novo vakalarda hastalığın teşhisi için genotiplleme kullanılabilir. 2- Bazı C1-INH eksikliği olan edinilmiş anjioödem vakalarında, özellikle C1q normal ve anti-C1-INH antikolları tespit edilemiyor ise teşhise yardımcı olmak için SERPING1 genindeki mutasyonların dışlanması amacı ile genotiplleme yapılabilir.	100
12.	Genetik tanı	Genotiplleme endikasyonları	Normal C1-INH HAÖ tanısı için genotiplleme önerilmektedir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Normal C1-INH HAÖ tanısı için biyokimyasal testlerin olmamasından dolayı tanı için FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF ve HS3ST6 genlerinde yer alan HAÖ varyantları genotiplenmelidir. Ayrıca ACEİ'lerine bağlı edinsel anjioödem tanısı için ilacın kesilmesinden sonra nüks eden, özellikle normal C1-INH seviyeleri olan vakalarda FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF ve HS3ST6 genotiplenmesi düşünülmelidir.	100
13.	Genetik tanı	Genotiplleme Stratejisi	SERPING1 genotiplenmesi, tüm ekzonik bölgeleri, 5' ve 3' UTR bölgelerini ve ekzon-intron sınırlarını içermeli ve tek nükleotit varyantlarını, çoklu nükleotit varyantlarını ve büyük delesyonları kapsamalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Sanger dizileme SERPING1 gibi küçük genlerin taraması için maliyetinin uygun olması nedeni ile genellikle tercih edilen tekniktir. Ancak büyük delesyon ve insersiyonların tanımlanabilmesi için Southern-Blot, büyük DNA parçalarının çoğaltılmasını sağlayan Long-range PCR	100

TÜRKİYE ULUSAL ALLERJİ VE KLİNİK İMMÜNÖLOJİ DERNEĞİ						veya uygun maliyetli ve kriter standardı sağlayan bir teknik olan MLPA gibi ilave yaklaşımların kullanılması gerekmektedir.	
14.	Genetik tanı	Genotipleme Stratejisi	HAÖ FXII'nin rutin tanısında FXII geninin analiz edilmesi önerilen tek bölgesi, ekzon 9 bölgesidir.	Orta	Kuvvetli pozitif	FXII geninde tespit edilen mutasyonların hepsinin ekzon 9'da yer alması nedeni ile HAÖ-FXII için rutin moleküler tanı olarak FXII geninin 9. ekzonunun analiz edilmesi önerilmektedir. Ekzon 9'un her iki DNA zincirinin Sanger DNA dizileme metodu ile analizi standart kriter olarak belirtilmiştir.	100
15.	Genetik tanı	Genotipleme Stratejisi	Normal C1-INH HAÖ hastalarında FXII geni mutasyonu taşımayan bireylerde PLG geni K330E, ANGPT1 geni A119S, KNG1 geni M379K, MYOF geni R217S ve HS3ST6 geni T144S mutasyonlarının genotiplemesi yapılmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Bu genlerde yer alan normal C1-INH HAÖ mutasyonlarının belirlenmesinde Sanger DNA dizileme tekniğinin kullanılması önerilir. Anjiyopoeitin-1'in işlevselliğini bozan farklı varyantların olması nedeni ile otomatik dizileme tabanlı yöntemler kullanılarak tüm genin analiz edilmesi önerilmektedir.	95
16.	Laboratuvar testler	C1-INH HAÖ	C1-INH HAÖ tanısı için serum C4 ve C1-INH düzeyi ve gerektiğinde C1-INH fonksiyonu ölçülmelidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	C1-INH düzeyi normal saptandığında ek olarak C1-INH fonksiyonunun ölçülmesi Tip II C1-INH HAÖ tanısı için gereklidir.	100
17.	Laboratuvar testler	C1-INH HAÖ	HAÖ şüphesi olan bütün olgularda ilk yapılması önerilen laboratuvar testi serumda C4 düzeyinin belirlenmesidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	C4, olguların bir kısmında akut atak dönemleri dışında normal bulunabilir ancak atak sırasında bütün olgularda düşüktür. Bir yaştan altında C4 ölçümü HAÖ taramasında güvenilir değildir.	100
18.	Laboratuvar testler	C1-INH HAÖ	Akut atak dışında yapılan ölçümde serum C4 düzeyi normal bulunmuş olgularda atak sırasında C4 düzeyi tekrar ölçülmelidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	C4, olguların bir kısmında akut atak dönemleri dışında normal bulunabilir ancak atak sırasında bütün olgularda düşüktür. Bir yaştan altında C4 ölçümü HAÖ taramasında güvenilir değildir.	100
19.	Laboratuvar testler	Normal C1-INH HAÖ	HAÖ tanısı düşünülen ancak C4 ve C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan olgular, normal C1-INH HAÖ için bilinen mutasyonlar (HAÖ-FXII, HAÖ-ANGPT1, HAÖ-PLG, HAÖ-KNG1, HAÖ-	Düşük	Kuvvetli pozitif	Bu hastalarda serum C4 ve C1-INH düzey ve fonksiyonu atak dışı ve atak dönemlerinde normaldir.	100

			MYOF, HAÖ-HS3ST6) yönünden araştırılmalıdır.				
20.	Tanı kriterleri	HAÖ semptom ve klinik bulgular	HAÖ klinik bulguları olarak ürtiker olmadan tekrarlayan anjioödem ve/veya gastrointestinal ödeme bağlı abdominal yakınmalar ve/veya orofaringeal/laringeal ödeme bağlı havayolu semptomları görülür.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	HAÖ tanısının konmasında semptomların HAÖ ile ilişkili olabileceğini akla getirmek kritik bir aşamadır.	100
21.	Tanı kriterleri	HAÖ tanısı (C1-INH HAÖ tanısı)	Düşük C4 ve düşük C1-INH düzeyi ya da fonksiyonu, C1-INH HAÖ tanısını koydurur.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Klinik bulgular HAÖ yönünden anlamlı ise C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu çalışılmalıdır.	100
22.	Tanı kriterleri	HAÖ tanısı (Normal C1-INH HAÖ tanısı)	Klinik olarak HAÖ düşünüldüğünde kompleman testleri (C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu) normal, aile öyküsü yok ise FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininojen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik testlerinden birinin pozitif olması ile tanı konulur.	Düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ ile uyumlu klinik bulgular varlığında kompleman testleri (C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu) normal saptanan hastalara; FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininojen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik tanı testleri yapılmalıdır.	95
23.	Tanı kriterleri	HAÖ tanısı (Normal C1-INH HAÖ tanısı)	Klinik olarak HAÖ düşünüldüğünde kompleman testleri (C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu) normal, aile öyküsü mevcutsa normal C1-INH HAÖ akla gelmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	İmkân dahilinde ise FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininojen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik testler yapılmalıdır.	100
24.	Tanı kriterleri	HAÖ taraması	Otozomal dominant genetik geçiş ve klinik önemi nedeniyle hastaların birinci derece akrabaları hastalık yönünden taranmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
25.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem ayırıcı tanısı	Acil serviste birinci hedef, havayolu güvenliğinin sağlanması ve anafilaksi varlığının değerlendirilmesidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Anafilaksi hayati tehlike taşıyan acil bir durumdur.	100
26.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem ayırıcı tanısı	Anjioödem, diğer anafilaksi belirtileri ile birlikte seyrederse (ürtiker, astım, hipotansiyon) histamin ilişkili anjioödem düşünülmeli ve hızla	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Anafilaksi hayati tehlike taşıyan acil bir durumdur.	100

			anafilaksi tedavisine başlanmalıdır.				
27.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem ayırıcı tanısı	Antihistaminiklere veya kortikosteroidlere yanıt yoksa ACE inhibitörleri ile indüklenen anjioödem, HAÖ ve EAÖ gibi bradikinin ilişkili anjioödemlerin varlığı düşünülmelidir.	Orta	Kuvvetli pozitif	Antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi, bradikinin ilişkili anjioödem için etkili olmasa da kontrendike değildir.	100
28.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem tanısı	Bradikinin aracılı anjioödem düşünülüyorsa nazofaringolarinoskopi (NFL) yöntemi ile değerlendirme önerilmektedir.	Orta	Kuvvetli pozitif	Bradikinin ilişkili mekanizmanın rol oynadığı larinks ödemi varlığında yapılan fizik muayene girişimleri ile ödem daha da kötüleşebilir. NFL, kulak burun boğaz bölümü veya bu konuda tecrübeli acil ekibi tarafından uygulanmalıdır. Acil entübasyon koşullarında yapılmalıdır.	100
29.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem tanısı	NFL'de larinks normal saptanan hastada anjioödem, acil havayolu müdahalesi gerektirecek kadar ilerlememiş kabul edilmektedir.	Çok düşük	Zayıf pozitif	Bradikinin ilişkili mekanizmanın rol oynadığı larinks ödemi varlığında yapılan fizik muayene girişimleri ile ödem daha da kötüleşebilir. NFL, kulak burun boğaz bölümü veya bu konuda tecrübeli acil ekibi tarafından uygulanmalıdır. Acil entübasyon koşullarında yapılmalıdır.	100
30.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem takip süresi	'Dişlerin gerisi' denilen bölgenin tutulumunda hastalar kırmızı alanda takip edilmeli ve semptomları düzelene kadar acilde tutulmalıdır.	Çok düşük	Zayıf pozitif	'Dişlerin gerisi' denilen bölgenin tutulumu, anjioödem riskli olduğunu gösterir.	100
31.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem takip süresi	Sarı alanda takip edilen hastalar ve ilk atağını geçiren hastalar en az 6 saat acilde tutulmalıdır.	Çok düşük	Zayıf pozitif		100
32.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem takip süresi	Yeşil alanda takip edilen hastalar ise ilk düzelme belirtisi görüldükten sonra taburcu edilebilmektedir.	Çok düşük	Zayıf pozitif		100
33.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem tedavisi	İdiyopatik anjioödem düşünüldüğünde tedavide öncelikle antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.	Düşük	Zayıf pozitif	Histamin ilişkili anjioödem daha sık görülen bir durumdur.	100

34.	Acilde serviste anjioödem yönetimi	Acil serviste anjioödem tedavisi	Üst solunum yolunu potansiyel olarak etkileyen herhangi bir HAÖ atağının çok hızlı tedavi edilmesi önerilmektedir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ, larinks ödemeine yol açarak ölüme neden olabilir.	100
35.	HAÖ tedavisi	HAÖ tedavi planı	A) Gerekğinde kullanılacak etkili bir tedavi (atak tedavisi), B) HAÖ atak gelişimini önleyecek uzun süreli profilaksi (USP), C) Tibbi girişimler ve diğer durumlarda bilinen tetikleyicilerle karşılaşmadan önce kısa süreli profilaksi (KSP) uygulamasını içermelidir.	Orta	Kuvvetli pozitif		100
36.	HAÖ atak tedavisi	HAÖ'de atak önlenmesi	Tüm hastaların atağa neden olabilecek tetikleyiciler konusunda bilgilendirilmesi önerilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
37.	HAÖ atak tedavisi	HAÖ'de atak önlenmesi	Hastaların gerektiği durumlarda iki atağı tedavi edecek kadar ilacı yanlarında bulundurmaları ve ilaçları hep yanlarında taşımaları önerilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
38.	HAÖ atak tedavisi	HAÖ'de atak tedavisi prensibi	Ataklar mümkün olduğu kadar erken tedavi edilmelidir.	Orta	Kuvvetli pozitif		100
39.	HAÖ atak tedavisi	C1-INH HAÖ'de atak tedavisi	Tüm atakların tedavi edilmesi önerilir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Anjioödem hangi bölgede ya da şiddette olursa olsun tedavi edilmelidir.	100
40.	HAÖ atak tedavisi	Normal HAÖ'de tedavisi C1-INH atak	Tüm atakların tedavi edilmesi önerilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Anjioödem hangi bölgede ya da şiddette olursa olsun tedavi edilmelidir.	100
41.	HAÖ atak tedavisi	HAÖ'de havayolu tedavisi	Üst havayolunu etkileyen ya da etkileme potansiyeli olan tüm ataklar tedavi edilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
42.	HAÖ atak tedavisi	HAÖ'de havayolu tedavisi	İlerleyici üst havayolu ödeminde, entübasyon ve havayoluna cerrahi müdahale içeren işlemlerin hızlıca değerlendirilmesi önerilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ'ye özgü tedavi verilerek hızla değerlendirilir.	100
43.	HAÖ atak tedavisi	C1-INH HAÖ'de ekstremitte ataklarının tedavisi	Ekstremitte ataklarının erken tedavi edilmesi önerilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Ekstremitte atakları işlev bozukluğuna neden olabilir.	84
44.	HAÖ atak tedavisi	Normal HAÖ'de C1-INH	Ekstremitte ataklarının erken tedavi edilmesi önerilir.	Düşük	Zayıf pozitif	Ekstremitte atakları işlev bozukluğuna neden olabilir.	90

		ekstremiteler atak tedavisi						
45.	HAÖ atak tedavisi	C1-INH HAÖ'de atak tedavisi ilaçları	Atakların pdC1-INH ya da, ikatibant ya da ekallantid rhC1-INH ile tedavi edilmesi önerilir	Yüksek	Kuvvetli pozitif			100
46.	HAÖ atak tedavisi	Normal C1-INH HAÖ'de atak tedavisi ilaçları	Atakların pdC1-INH ya da, ikatibant ya da ekallantid rhC1-INH ile tedavi edilmesi önerilir	Düşük	Kuvvetli pozitif			100
47.	HAÖ atak tedavisi	Ekallantid uygulaması	Ekallantid uygulaması hastane ortamında yapılmalıdır.	Orta	Kuvvetli pozitif	Ekallantid anafilaksiye neden olabilir.		95
48.	HAÖ atak tedavisi	Atakta verilmeyen ilaçlar	Atenüe androjenler ve traneksamik asit, atak tedavisinde kullanılmamalıdır.	Düşük	Kuvvetli negatif			100
49.	HAÖ atak tedavisi	Evde atak tedavisi	Hastanın evde uygulayabileceği tedavi konusunda eğitilmesi önerilir.	Orta	Kuvvetli pozitif			100
50.	HAÖ atak tedavisi	İkinci basamak akut atak tedavisi ilaçları	Plazma tedavisi birinci basamak tedavilere ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Birinci basamak tedavilerin hiçbirine ulaşamıyorsa laringeal ve gastrointestinal ataklarda SDP ya da TDP tedavide ikinci basamak seçenek olabilir.		100
51.	HAÖ atak tedavisi	Normal C1-INH HAÖ atak tedavisi prensibi	Normal C1-INH HAÖ atak tedavisinin, C1-INH HAÖ'deki gibi uygulanması önerilir.	Düşük	Zayıf pozitif			100
52.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Tıbbi müdahale öncesinde	Herhangi bir tıbbi, cerrahi veya diş müdahalesi öncesi kısa süreli profilaktik tedavi dikkate alınmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif			100
53.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Tıbbi müdahale öncesinde	Herhangi bir tıbbi, cerrahi veya diş müdahalesi sırasında ve işlem sonrasında HAÖ akut tedavisi için kullanılan ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Cerrahi diş işlemlerinin larinks ödeme müdahale edilebilecek bir merkezde yapılması uygundur.		100
54.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Cerrahi prosedürler öncesinde	HAÖ'lü hastaların kısa süreli profilaksisinde intravenöz pdC1-INH kullanılmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	PdC1-INH konsantranesinin bulunmadığı koşulda TDP ya da SDP ya da danazol düşünülebilir.		100
55.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar		İnvaziv diş tedavisi, üst gastrointestinal sistem ve üst hava yollarında mekanik travma yapan invaziv medikal işlemler, cerrahi girişimler ya da stresli yaşam gibi bilinen tetikleyicilere maruziyet öncesinde endikedir.	Orta	Kuvvetli pozitif	Anjioödem, fiziksel travma uygulanan bölgede gelişebildiğinden invaziv diş işlemleri, endoskopi, endotrakeal entübasyon, bronkoskopi gibi işlemler riskli kabul edilmektedir.		100

56.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	İnvazif işlemin yapılması gerektiği kuruluş	HAÖ hastalarının KSP gerekecek invaziv işlemlerini donanımlı bir sağlık kuruluşunda yaptırmayı önerilir.	Çok düşük	Zayıf Pozitif	HAÖ nadir bir hastalık olduğundan tanı, tedavi ve takip işlemleri, tüm sağlık kuruluşlarında yapılamamaktadır.	100
57.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Kısa süreli profilaksi kararı	KSP kararı karşılaşılabilecek fiziksel travmanın şiddeti ve hastanın daha önce benzer şartlar altında atağının olup olmadığı gibi değişkenlere dayandırılmalıdır.	Çok düşük	Zayıf Pozitif	KSP kararını hekim ve hasta birlikte vermelidir.	100
58.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Kısa süreli profilaksi hazırlığı	KSP verilmeyecekse hastanın yanında akut atakta kullanılmak üzere mutlaka uygun ilaçları hazır bulundurması gerekir.	Çok düşük	Zayıf Pozitif	KSP ve USP alan hastalarda bile bu hazırlık yapılmış olmalıdır.	100
59.	Kısa süreli profilaksi gerektiren durumlar	Kısa süreli profilaksi ilaçları	C1-INH konsantresi temin edilemiyor ve danazol uygulamak için de vakit yoksa KSP için TDP de kullanılabilir.	Orta	Kuvvetli Pozitif	Girişimden 1-12 saat önce 1-2 ünite önerilmektedir.	100
60.	Uzun süreli profilaksi		Uzun süreli profilaksinin amacı, hastalığın tam kontrolünü sağlamak ve hastaların hayatlarına olan olumsuz etkilerini mümkün olan en alt seviyeye indirmektir.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
61.	Uzun süreli profilaksi		Atakların sıklık, süre ve şiddetini azaltmak için tüm hastalarda uzun süreli profilaksi düşünülmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
62.	Uzun süreli profilaksi		Hasta her ziyaretinde, hastalığın aktivitesi ve hastanın hayatına olan olumsuz etkileri temel alınarak uzun süreli profilaksi açısından değerlendirilmeli, hastanın bu konudaki tercihleri de göz önünde bulundurulmalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Hastalık yükü ve hasta tercihi dikkate alınmalıdır.	100
63.	Uzun süreli profilaksi		Tüm HAÖ hastaları, uygun adaylarsa, HAÖ'ye özgü tedavileri kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Hastalar tedaviyi kendi kendilerine uygulayamıyorsa, tüm uygun tedavilere zamanında erişim sağlamak için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.	100
64.	Uzun süreli profilaksi		Uzun süreli profilaksiyi başlatma veya durdurma kararı birçok faktöre bağlıdır ve hasta ile HAÖ uzmanı	Düşük	Kuvvetli pozitif		100

		tarafından beraber verilmelidir.				
65.	Uzun süreli profilaksi	Uzun süreli profilaksi tedavisi alıyor olmalarına karşın tüm hastalar akut atak tedavisine hazır olmalı ve atak tedavisi sırasında kullanılan ilaçlara erişebilir olmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
66.	Uzun süreli profilaksi	İV pdC1-İNH, SK pdC1-İNH, SK Lanadelumab, PO Beroctralsat ulaşım imkânı varsa hastaların uzun süreli profilaksisinde ilk tercih olmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Ülkemizde İV pdC1-İNH dışındaki ilaçlar bulunmamaktadır. İV pdC1-İNH konsantresinin ise USP endikasyonu bulunmakta ancak geri ödeme kapsamında değildir.	95
67.	Uzun süreli profilaksi	İkinci basamak tedaviler, birinci basamak ilaçların mevcut olmadığı durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır.	Düşük	Kuvvetli pozitif		100
68.	Uzun süreli profilaksi	Uzun süreli profilaksi kullanan tüm hastalar, ilaç doz ve yan etkilerinin monitörizasyonu, hastalık aktivitesi ve hayat kalitesine olan etkileri açısından düzenli olarak izlenmelidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
69.	Uzun süreli profilaksi	İV ya da SK pdC1-İNH uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
70.	Uzun süreli profilaksi	USP'de İV pdC1-İNH'in kalıcı bir port sistemi yoluyla verilmesi önerilmemektedir.	Düşük	Zayıf negatif	Bu yöntemle trombotik olaylar ve porta ait enfeksiyon gibi zorlayıcı sorunlar bildirilmiştir.	100
71.	Uzun süreli profilaksi	Haftada iki gün pdC1-İNH 1000 IU uygulanmasına rağmen yakınmaları tam kontrol altına alınamayan olgularda, dozun (haftada iki kez 2500 IU'ye kadar) ve/veya uygulama sıklığının (haftada 3 kez) artırılması önerilmektedir.	Orta	Zayıf pozitif		100
72.	Uzun süreli profilaksi	PdC1-İNH verilirken tromboembolik olaylar için mevcut risk faktörleri olan hastaların	Orta	Zayıf pozitif	Tromboembolik risk faktörleri olan ya da port kullanılan hastalar bu kapsama girer.	100

		dikkatle izlenmesi önerilmektedir.				
73.	Uzun süreli profilaksi	Lanadelumab uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
74.	Uzun süreli profilaksi	Berotrastat uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif		100
75.	Uzun süreli profilaksi	Atenüe androjenler uygun hastalarda uzun süreli profilaksi için etkili ilaçlardır.	Düşük	Zayıf pozitif	Birinci basamak ilaçlara ulaşım bulunmadığında, çocukluk (Tanner V altı) ve gebelik dönemleri haricinde doktor gözetiminde kullanılabilir.	100
76.	Uzun süreli profilaksi	Atenüe androjenlerin kullanımı, birinci basamak ilaçlara ulaşım imkânı yoksa göz önünde bulundurulmalıdır.	Düşük	Zayıf pozitif		100
77.	Uzun süreli profilaksi	Atenüe androjen alan hastalar kan ve idrar tetkikleri ve batin ultrasonografisi ile takip edilmelidir.	Düşük	Zayıf pozitif	Atenüe androjen kullanan hastalar karaciğer enzimleri, lipid profili, tam kan hücreleri sayımı, α-feto-protein ve idrar bakışını içeren laboratuvar testleri için 6 ayda bir; karaciğer adenomlarının erken teşhisi için batin ultrasonografisi ile yıllık olarak takip edilmelidir.	100
78.	Uzun süreli profilaksi	Antifibrinolitik ajanların (traneksamik asidin) birinci basamak tedavilerin mevcut olmadığı ve androjenlerin kontrendike olduğu durumlarda kullanımları önerilmektedir.	Düşük	Zayıf pozitif		100
79.	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Tüm hastaların kendi özel eylem planı olması önerilmektedir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Tüm hastalara bireysel yazılı eylem planları hazırlanmalı ve yanlarında taşınmaları sağlanmalıdır.	100
80.	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Tüm hastalar atak durumunda C1-INH konsantrisi ve subkutan ikatibanti kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Acil durumda tedavi için lisanslı ilaçlar yanlarında bulundurulmalıdır.	100
81.	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Hastalar HAÖ konusunda uzman bir hekim tarafından takip ve tedavi edilmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100
82.	HAÖ takip ve monitörizasyonu	USP'de doz ve/veya tedavi aralığı adapte edilmelidir.	Çok düşük	Zayıf pozitif	Hastalık yükünü en aza indirmek amaçlanır.	100
83.	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Yüz bölgesinde atak yaşayan ve hastalık	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100

			aktivitesi artan hastada USP önerilir.					
84.	HAÖ takip ve monitörizasyonu		İleri yaş, ev tedavisi için engel değildir.	Düşük	Kuvvetli negatif	C1-INH konsantresi ve subkutan yol tercihen güvenlidir.	95	
85.	HAÖ takip ve monitörizasyonu		Hastaların aile üyelerinin taranması önerilir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100	
86.	HAÖ takip ve monitörizasyonu		Tüm hastalar en az 2 atak için acil durumda tedavi amacıyla yeterli ilacı yanında taşımalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100	
87.	HAÖ takip ve monitörizasyonu		Tüm hastaların takibinde hastalık aktivitesi, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi ve hastalık kontrol düzeyini ölçen valide edilmiş ölçekler kullanılmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Hastalık aktivitesi AAS, yaşam kalitesi AE-QoL ve hastalık kontrol düzeyi AECT ölçekleriyle ölçülmelidir.	100	
88.	Hasta ve aile eğitimi		HAÖ hastaları ve aileleri tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirilmelidir.	Çok düşük	Zayıf pozitif	Tedavi için ülkede bulunan seçenekler ve bunların nasıl kullanılacağı hasta ve ailelerinin anlayabileceği bir dilde anlatılmalı ve gösterilmelidir. Bu durum hasta hekim işbirliğini artırır.	100	
89.	Hasta ve aile eğitimi		Hasta ve ailesine acil tedavi planı öğretilmeli ve yazılı olarak verilmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ'lü her hastanın acil tedavi gereksinimi olabilir. Bu nedenle hastaların ve ailelerin acil tedavi planını bilmeleri gereklidir.	100	
90.	Hasta ve aile eğitimi		Hastalar acil tedavi ilaçlarını ve HAÖ kimliklerini her zaman yanlarında taşımalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Hastalara acil tedavi ilaçlarının her yerde hemen bulunamayacağı ve ilaçların nasıl kullanılacağını herkesin bilemeyeceği anlatılmalıdır.	100	
91.	Hasta ve aile eğitimi		Planlı tıbbi işlemler varlığında önceden kısa süreli profilaksi başlanması gereklidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Endoskopi, diş tedavisi, sezeryan doğum gibi tıbbi işlemler HAÖ atağını tetikleyebilir. Bu nedenle bu işlemlerden önce kısa süreli profilaksi başlanması gerektiği hasta ve ailesine anlatılmalıdır.	100	
92.	Hasta ve aile eğitimi		Hasta ilacı kendisi uygulayabilecek durumda değilse, ailede uygulayabilecek diğer üyeler de eğitilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Eğer hasta; çocuk, yaşlı, debil, fiziksel veya psikolojik başka bir rahatsızlığı nedeniyle ilacı kendisi uygulayamayacak durumdaysa, ailede başka üyeler de tedavi konusunda eğitilmelidir.	100	
93.	Gebelikte HAÖ	Gebelikte HAÖ tanısı	Gebelik süresince konulan HAÖ tanısı, doğum sonrası kanda C1-INH fonksiyonu, C1-INH protein düzeyi ve C4 ölçümleri	Orta	Kuvvetli pozitif	Sağlıklı bir bireyde dahi gebelik süresince kan C1-INH düzeyi azalır ve doğum sonrası normal düzeyine geri döner.	100	

			tekrarlanarak teyit edilmelidir.					
94.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum ve emzirme döneminde atak tedavisi	Gebelik ya da emzirme dönemindeki HAÖ hastalarında pdC1-İNH konsantresi ilk seçenek tedavidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	Ekallantidin kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. rhC1-İNH ile hayvan deneylerinde embriyofetal gelişime olumsuz etki saptanmamıştır.	100	
95.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum ve emzirme döneminde atak tedavisi	İkatibant zorunlu durumlarda başka seçenek yoksa gebelik döneminde kullanılabilir.	Çok düşük	Zayıf Pozitif	İkatibantın prospektüsünde gebelikte kategori C'dir. C1-İNH konsantresi bulunmadığı durumda kullanılabilir. Olgu bildirilerinde gebelikte kullanımında fetal ve maternal advers olay bildirilmemiştir.	100	
96.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde kısa süreli profilaksi	Gebelik sırasında yapılacak cerrahi prosedürler öncesi profilakside pdC1-İNH konsantresi kullanılır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Koryonik villus örnekleme, amniosentez ya da cerrahi düşük yapılması gibi cerrahi prosedürler bu kapsama girer.	100	
97.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde kısa süreli profilaksi	Komplike olmayan normal doğum eylemi öncesi rutin profilaksi önerilmemektedir.	Çok düşük	Kuvvetli negatif	Son trimesterde sık atak geçiren, mekanik travma ile genital ödemleri olan, forseps veya vakumla doğum yaptırılacak hastalarda travay ve doğum işlemi öncesi profilaksi olarak pdC1-İNH konsantresi önerilir. Doğum sırasında gerektiğinde acilen kullanmak üzere pd C1-İNH konsantresi hazırda bulundurulmalıdır.	100	
98.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde kısa süreli profilaksi	Sezaryen doğum öncesi pdC1-İNH konsantresi ile profilaksi yapılmalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100	
99.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde kısa süreli profilaksi	Emzirme döneminde kısa süreli profilakside pdC1-İNH konsantresi tercih edilmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif		100	
100.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde uzun süreli profilaksi	Gebelik ve emzirme döneminde uzun süreli profilakside pdC1-İNH konsantresi tedavi seçeneğidir.	Cok düşük	Kuvvetli pozitif	Lanadelumab ve berotralstat gebelikteki kullanımı için yayınlanmış veri yoktur.	100	
101.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme döneminde uzun süreli profilaksi	Gebelik ve emzirme döneminde traneksamik asit, C1-İNH konsantresi bulunamayan durumlarda uygun olabilir ancak etkinliği kanıtlanmamıştır.	Cok düşük	Zayıf pozitif	Traneksamik asit anne sütüne geçmektedir.	100	
102.	Gebelikte HAÖ	Gebelik, doğum eylemi ve emzirme	Atenüe androjenler gebelik ve emzirme	Düşük	Kuvvetli negatif	Androjen anne sütüne geçmektedir.	100	

	emzirme döneminde uzun süreli profilaksi	döneminde kullanılmamalıdır.				
103.	Gebelikte HAÖ	Gebelik döneminde uzun süreli profilaksi	Planlanan bir gebelikten en az 1 ay önce androjen tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	100
104.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Hastaların eylem planı olması önerilmektedir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Hastalar yanlarında, bir atağı nasıl yönetmeleri gerektiğini açıklayan talimatlar içeren HAÖ kimlik kartını ve acil durumda kullanacakları ilaçları taşımalıdır.
105.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ takip ve monitörizasyonu	HAÖ tanısı alan tüm çocuklar henüz ataklar gözlenmediyse dahi akut atak tedavisine ulaşabilir olmalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	100
106.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ takip ve monitörizasyonu	Çocuk hastalar ve/veya bakım verenleri atak durumunda C1-INH konsantresi ve subkutan ikatibantı kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	100
107.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ atak tedavisi	Tüm çocuklarda HAÖ ataklar tedavi edilmelidir.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	100
108.	Çocuklukta HAÖ		İntravenöz pdC1-INH çocuk C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir.	Orta	Kuvvetli pozitif	Berinert® doğumdan ve Cinryze® 2 yaşından itibaren kullanılabilir.
109.	Çocuklukta HAÖ		İkatibant, çocuk C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	İkatibant 2 yaşından itibaren kullanılabilir.
110.	Çocuklukta HAÖ		İntravenöz rhC1-INH, çocuk C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	≥12 yaşta onayı 100 bulunmaktadır.
111.	Çocuklukta HAÖ		Ekallantid, adolesan C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Ekallantid 12 yaşından itibaren kullanılabilir. Anafilaksiye neden olabilir.
112.	Çocuklukta HAÖ		HAÖ akut atak tedavisinde önerilen ilaçlar bulunamıyorsa taze donmuş plazma kullanılabilir.	Düşük	Kuvvetli pozitif	100
113.	Çocuklukta HAÖ		Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için HAÖ atakları mümkün	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	100

			olduğunca dönemde edilmelidir.	erken tedavi				
114.	Çocuklukta HAÖ		Üst hava yollarını tutan tüm anjioödem atakları medikal acildir ve anında tedavi edilmelidir.	Düşük	Kuvvetli pozitif			100
115.	Çocuklukta HAÖ		Üst hava yollarını tutan tüm anjioödem ataklarında ilerleyici üst havayolu ödeminde entübasyon veya cerrahi havayolu müdahalesi erken düşünülmelidir.	Düşük	Kuvvetli Pozitif			100
116.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ kısa dönem profilaksi	Herhangi bir tıbbi, cerrahi veya diş müdahalesi sırasında ve işlem sonrasında HAÖ akut tedavisi için kullanılan ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.	Düşük	Kuvvetli Pozitif	pdC1-INH bulunmadığında TDP kullanılabilir.		100
117.	Çocuklukta HAÖ		Çocuk hastada HAÖ akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar işlem sırasında hazır bulunmalıdır.	Düşük	Kuvvetli Pozitif			100
118.	Çocuklukta HAÖ		Çocuk HAÖ hastalarda kısa süreli profilakside intravenöz pdC1-INH kullanılmalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli Pozitif			100
119.	Çocuklukta HAÖ	HAÖ uzun dönem profilaksi	Çocuk HAÖ hastalarında uzun süreli profilaksi uygulanması endike olduğunda pdC1-INH tercih edilmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli Pozitif	Berotrastat, lanadelumab 12 yaş ve üzerinde, sk pdC1-INH 6 yaş ve üzerine onay almıştır.		100
120.	Çocuklukta HAÖ		Çocuk HAÖ hastalarının uzun süreli profilaksisinde androjenler kullanılmamalıdır.	Çok düşük	Kuvvetli negatif	Androjenlerin çocukluk çağında normal büyüme ve hormonal gelişim üzerine olumsuz etkileri vardır. Tanner evre V ve sonrası kullanılabilir.		100

5. Herediter anjioödem tanımı ve tarihçesi

1. Herediter anjioödem tanımı

Herediter anjioödem (HAÖ), dokularda aşırı bradikinin birikmesi sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan anjioödem atakları ile kendini gösteren, otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık grubunu ifade eder¹. Bu hastalıkta anjioödem atakları vücudun her yerinde görülebilmekle birlikte, sıklık sırasına göre ekstremiteler, gastrointestinal kanal, orofarinks, yüz ve genital organlar en tipik tutulum bölgeleridir. Atakların en karakteristik özelliği, histamin kaynaklı anjioödemde etkili olan antihistaminik/kortikosteroid ve adrenaline yanıt vermemesidir. Bu yanıtızlık nedeniyle, bir orofarinks atağı asfiksiye yol açarak ölümle sonuçlanabilir¹.

Güncel bilgilerimize göre HAÖ başlıca iki ana genotiple karşımıza çıkar. Bunlardan ilki (C1-INH HAÖ), C1 esterez inhibitörü (C1-INH) proteini ile ilişkili olan HAÖ grubudur. "serin proteaz inhibitör gen 1" (SERPING 1) genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkan bu genotip 2 ana alt gruba ayrılır: Birinci tipte (Tip I C1-INH HAÖ) C1-INH proteininin hem miktar olarak belirgin düşüklüğü hem de fonksiyon eksikliği mevcuttur. Diğer tipte (Tip II C1-INH HAÖ) ise C1-INH düzeyi normal olmasına rağmen fonksiyonu bozuktur. Bu iki alt grup arasında klinik belirtiler bakımından fark bulunmamaktadır. Tip I C1-INH HAÖ, C1-INH ilişkili HAÖ olgularının %85'inde; Tip II C1-INH HAÖ ise %15'inde görülür. Hem Tip I hem de Tip II C1-INH HAÖ olgularının yaklaşık %75'inde aile öyküsü bulunur. Ancak hastalık, %25 olasılıkla ilk o bireyde ortaya çıkan (*de novo*) bir mutasyona bağlı olabilir. Bu nedenle aile öyküsünün bulunmaması, tek başına hastalığı dışlayıcı bir özellik taşımamaktadır^{2,3}.

HAÖ'nün diğer genotipi (normal C1-INH HAÖ) ise C1-INH proteininin hem düzeyi hem de fonksiyonunun normal olduğu gruptur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, olguların bir kısmında şimdiye kadar Faktör XII (FXII), anjiopoetin 1 (ANGPT1), plazminojen (PLG), kininojen 1 (KNG1), miyoferlin (MYOF) ve heparan sülfat 3-O-sulfotransferaz 6 (HS3ST6) gen (2*) mutasyonlarından birisi tespit edilebilmiştir. Hastaların çoğunda böyle bir mutasyonun varlığı saptanamamaktadır¹. Bu grup "bilinmeyen genetik etiyolojili normal C1-INH-HAÖ" olarak isimlendirilmektedir. Normal C1-INH HAÖ, C1-INH HAÖ'ye göre daha geç yaşta ortaya çıkmakta ve daha çok kadınlarda görülmektedir.

2. Herediter anjioödem tarihçesi

Ürtikerin eşlik etmediği anjioödem, ilk defa 16. yüzyılda tarif edilmiştir. 1586'da Marcelo Donati yumurtaya duyarlı genç bir kontta ürtikersiz anjioödem atakları olduğunu bildirmişti^{2,3,4}. 1967'de Arnoldsson ve ark., anjioödemli bir ailenin kilise kayıtlarına dayanarak 17. yüzyıla kadar uzanan anjioödem geçmişine ulaşabilmişlerdir. Ancak o tarihlere ait tıp literatüründe herhangi bir yayın bulunmamaktadır. 1876'da ise John

Laws Milton'ın "dev ürtiker" tanımını yaptığını, tirotoksikoza adını veren Graves'in de 1884 yılındaki bildirisinde anjiodemi tarif ettiğini görmekteyiz. Yine o yıllarda, 1882'de Heinrich Quincke'nin öğrencisi olan Eugen Dinkelacker'ın, akut başlayan ve sınırları belirgin ödem vakalarını incelediği bir tezi yayınlanmış, bu çalışmada daha önce bildirilmiş 12 olgu değerlendirilmiştir. Hemen arkasından, Quincke bu çalışmaya dayanan bir makale yayınlamış ve bu tarihten sonra bu tablonun "sinirsel etkiler" ile ilişkili olduğu iddia edilerek "anjionörotik ödem" terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Ancak Sir William Osler'in 1888'de "American Journal of Medical Science" dergisinde yayınlanan "Hereditär Anjionörotik Ödem" başlıklı makalesi, bu hastalığın hereditär yapısını vurgulayan ilk bildiri olmuştur⁵. Büyük bir klinisyen olan Osler, bu makalede küçüklüğünden beri ekstremiteler, kalça, genital bölge ve boğazda tekrarlayan şişme nöbetleri yaşayan 24 yaşındaki genç bir kadını tarif etmektedir. Dikkat ve titizlikle alınan öykü ile hastanın ailesinin 5 nesildeki 28 ferinde aynı belirtilerin görüldüğü ve 2 kişinin de asfiksiden öldüğü anlaşılmıştır. Osler, hastalığın üç önemli özelliği üzerinde durmuştur: vücudun çeşitli bölgelerindeki lokal şişmeler, şiddetli ağrı ile seyreden sık gastrointestinal tutulum ve çok belirgin kalıtsal eğilim. Osler, aile özelliklerine dayanarak hastalığın otozomal dominant bir geçişle nakledildiğini ilk defa ileri süren bilim adamıdır.

Bundan sonra uzun bir süre hastalığın patofizyolojik özellikleri konusunda önemli bir ilerleme sağlanamamıştır. 1961'de Lepow ve ark. C1 esterazı inhibe edebilen, ısıya dayanıksız bir alfa-globulin yapısındaki C1-INH'ı ilk kez keşfetmişlerdir⁶. Aynı araştırmacılar bir sonraki önemli adım olarak saflaştırılmış C1-INH'nin deney farelerinde vasküler geçirgenliği arttırdığını, bu fenomenin C1-INH tarafından engellenebildiğini göstermişlerdir⁷. Yine aynı tarihte, Landerman HAÖ'lü bir hastanın serumunda kallikrein inhibitörü seviyesinin düşük olduğunu saptayarak kallikreinin ödem gelişimini tetikleyebileceğini ileri sürmüştür⁸. Daha sonra Donaldson ve Evans, 3 HAÖ'li olgunun serumlarında C1-INH bulunmadığını saptayarak erken bir kompleman enzimi olan C1-INH'nin HAÖ'deki vasküler permeabilitenin gelişmesinde önemli bir mediyatör olduğunu kanıtlamışlardır⁹. Bu araştırmacılar daha önce kallikrein inhibitörü eksikliği olduğu bilinen bir vakada aynı zamanda C1-INH'nin de eksik olduğunu göstermiş ve buna göre C1-INH ile kallikrein inhibitörü arasında yakın ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalar, HAÖ'deki major vasküler permeabilite faktörünün bradikinin olduğunu ortaya çıkarmıştır. HAÖ'deki biyokimyasal defektin gösterilmesinden birkaç yıl sonra 1965 yılında Rosen ve ark. serum C1-INH seviyesi normal fakat inhibe etme özelliği bozuk olan bir aile bildirmişlerdir¹⁰. Böylece buna benzer başka vakaların da bildirilmesi üzerine HAÖ'nin iki farklı tipi olduğu kabul edilmiştir.

C1-INH'nin saflaştırılmasından sonra amino asit sekans çalışmaları da başlamıştır. 1986'da Bock ve ark. tüm molekülün peptid ve amino asit sekanslarını belirlemiştir¹¹.

Amino asid ve tamamlayıcı DNA sekanslarının karşılaştırılması, C1-İNH'nin geniş serin proteaz inhibitörü (serpin) ailesinin bir üyesi olduğunu ortaya koymuştur. 1987'de C1-İNH'yi kodlayan SERPING1 genindeki mutasyonların hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir^{12,13}. Theriault ve ark. C1-INH geninin in situ hibridizasyon tekniği ile 11. kromozom üzerinde 11q11-q13.1 lokalizasyonunda¹⁴, ondan 1 yıl sonra Janson ve ark ise 11q12-q13.1 lokalizasyonunda yer aldığını göstermiştir¹⁵. HAÖ'lü olgularda C1-İNH genindeki yapısal değişikliklerin oldukça heterojen olduğu gösterilmiş olup günümüze kadar 500 civarında mutasyon bildirilmiştir.

2000 yılında Bork ve ark., HAÖ belirtileri gösteren 10 aileden toplam 36 kadın hastanın serumlarında C1-İNH düzeylerinin ve fonksiyonlarının normal olduğunu bildirerek bu tablonun kadınlarda görülen normal C1-İNH HAÖ veya Tip III HAÖ olarak adlandırılabilirliğini ileri sürmüşlerdir¹⁶. Daha sonra benzer özelliklere sahip ve hastaların hepsinin kadın olduğu başka ailelerin de bildirilmesi üzerine bu tablonun sadece kadınlara özgü olduğu görüşü kuvvetlenmiştir. Ancak 2006'da yine Bork tarafından erkeklerde de aynı belirtilerin görüldüğü bildirilmiştir. Aynı yıl, Bork ve ark. 20 aile içinden 6 indeks olguda ve bu olguların 22 akrabasında, 5. kromozomda yer alan FXII geninde hastalıktan sorumlu olan 2 farklı missens mutasyon bulmuşlardır: Thr309Lys or Thr309Arg. Geri kalan 14 ailede ise böyle bir mutasyon bulunamamıştır. Buna göre FXII mutasyonunun normal C1-İNH'li HAÖ olgularının ancak bir kısmında görüldüğü ileri sürülmüştür¹⁷. Son yıllarda, peşpeşe 5 farklı gende saptanan mutasyonların normal C1-İNH'li HAÖ ile ilişki olduğu iddia edilmiştir. Bunlar sırası ile anjiopoetin 1 (ANGPT1), plazminojen (PLG), kininojen1 (KNG1), miyoferlin (MYOF) ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) gen mutasyonlarıdır¹⁸⁻²⁰.

KAYNAKLAR

1. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* 2020;41:S3-S7.
2. Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine –induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S2-S6
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:S51-131
4. Khan DA. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(1):1-10
5. deShazo RD, Frank MM. Genius at Work: Osler's 1888 Article on hereditary angioedema. *Am J Med Sci* 2010;339(2):179-181
6. Pensky J, Levy LR, and Lepow IH. Partial purification of a serum inhibitor of C'1-esterase. *J Biol Chem* 236:1674-1679,1961.
7. Ratnoff OD, and Lepow IH. Complement as a mediator of inflammation. Enhancement of vascular permeability by purified human C'1 esterase. *J Exp Med* 118:681- 698, 1963.
8. Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. *J Allergy* 33:316 -329, 1962.
9. Donaldson VH, and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary Angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 35:37-44, 1963.
10. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965;148:957-958
11. Bock SC, Skriver K, Nielsen E, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry* 1986;25:4292-4301
12. Cicardi M, Igarashi T, Kim MS, et al. 3rd. restriction fragment length polymorphism of the C1 inhibitor gene in hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1987;80:1640-1643
13. Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, et al. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 1987;317(1):1-6.
14. Theriault A, Whaley K, McPhaden AR, et al (April 1990). "Regional assignment of the human C1-inhibitor gene to 11q11-q13.1". *Human Genetics*. 84 (5): 477-9
15. Janson M, Larsson C, Werelius B, et al. M Detailed physical map of human chromosomal region 11q12-13 shows high meiotic recombination rate around the MEN1 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec 1; 88(23):10609-13.
16. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213-7.
17. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:15

18. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Bork et al. Orphanet J Rare Dis* (2020) 15:289.
19. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *JACI* 2021; 148(4):1041-1048.
20. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-92.

6. Herediter anjioödem patogenezi

1.Giriş

Herediter Anjioödem (HAÖ) kliniğine neden olan ana mekanizma, artmış bradikinin etkisi ile çeşitli dokuların mukoza veya submukozalarındaki damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışı olması ve intravasküler sıvıların lokal olarak interstisyel alana geçmesidir (1). HAÖ'de, anjioödemden sorumlu asıl mediyatör, bradikininidir. Bradikinin, oldukça kısa bir yarı ömre sahip, küçük vazoaaktif bir nonapeptittir (2). Vücutta başlıca üretildiği sistem, kinin-kallikrein sistemi olarak da adlandırılan plazma kontakt sistemidir (3). Plazma kontakt sisteminin aktivasyonu, oldukça büyük bir plazma proteini olan yüksek molekül ağırlıklı kininojenin (YMAK) yıkılmasına neden olur ve yıkım ürünü olarak bradikinin açığa çıkar (3). Plazma kontakt sistemi aynı zamanda kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler ile de etkileşim içindedir. Bu iç içe geçmiş ancak farklı görevleri olan sistemlerde yer alan 'serin proteazların' kontrolü bir 'serin proteaz inhibitörü' olan C1-INH tarafından sağlanır. Güçlü bir düzenleyici ve inhibitör olan C1-INH proteininin eksik olması veya yeterince fonksiyon görememesi veya plazma kontakt sistem bileşenlerini etkileyen bazı mutasyonlar nedeniyle sistemin çok fazla çalışması, bradikininin aşırı üretilmesine neden olur. Kanda artmış bradikinin etkisi ile tekrarlayan anjioödem atakları ortaya çıkar.

2.Plazma kontakt sistemi aktivasyonu

Plazma kontakt sistemi aktivasyonunun ilk basamağı, koagülasyon faktörü FXII'nin aktivasyonudur (Şekil 1). Hageman faktörü olarak da adlandırılan FXII, dolaşımda normalde aktivite göstermeyen bir proenzim olarak bulunur (4). Yapılan *ex vivo*, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, FXII'nin negatif yüklü yüzeylerce, silikat, kaolin, selit ve dekstran sülfat gibi maddelerle aktive edilebildiğini göstermiştir (5-8). Kollajen ve laminin gibi bazı matriks proteinlerinin de plazma kontakt sistemini aktive ettiği gösterilmiş (9, 10); lokal travmaların vasküler endoteli zedeleyerek vasküler matriks proteinlerinin açığa çıkmasına ve plazma kontakt sistemi ile etkileşime girmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (11). İnsan plazma ve kemirgen modellerinde mast hücre ilişkili heparinin kontakt sistemi aktive ederek bradikinin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (12-14). Ayrıca FXII geni promotörünün östrojene duyarlı eleman (ERE; estrogen response element) ile benzerlik göstermesi nedeni ile ekzojen östrojen alımı veya puberte, menstrüasyon, gebelik gibi nedenlerle endojen östrojen artışı, FXII sentezini uyarabilir (15). Plazma kontakt sisteminin bilinen diğer fizyolojik aktivatörleri ise ekstraselüler nükleik asit (16), trombosit kaynaklı inorganik polifosfatlar (17), trombosit veya eritrosit kaynaklı mikropartiküller (18), patojen salınımlı uzun polifosfatlar (19), toplanmış veya yanlış katlanmış proteinler (19, 20) ve endotoksinlerdir (21). Ancak bu moleküllerin HAÖ atakları ile ilişkisi net değildir (1, 7).

Faktör XII aktive olduğunda (FXIIa) başlıca iki aktif forma dönüşür; α FXIIa ve β FXIIa (FXII_f veya FXII fragmanı) (22). Eser miktarda FXIIa, yüzeye bağlı bulunan FXII'yi aktive ederek daha fazla FXIIa oluşmasını sağlar. Buna, FXIIa'nın otoaktivasyonu denir (23). FXII aktivasyonu ile dolaşımda normalde %75-80 oranında bir biyomoleküler kompleks

halinde bulunan ve direkt olarak endotel hücre yüzeyine bağlanamayan prekallikrein-YMAK kompleksinin damar endotel yüzeyine bağlanabilmesini sağlar (24, 25). Kompleks, FXIIa'nın etkisi ile damar endoteli lümeninde çoğunlukla sitokeratin-1 ile birlikte bulunan ve C1q'nun globüler reseptörü (gC1qR) olarak adlandırılan reseptöre ortamdaki çinko varlığında bağlanır ve aktive olur (26). Sitokeratin-1 ayrıca ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlı olarak da bulunabilir (26). FXII tarafından aktive edilen kompleks içerisinde bulunan prekallikrein, aktif bir enzim olan kallikreine dönüşür. Prekallikrein, YMAK kompleksi içindeyken aynı zamanda endotel hücrelerinden lokal olarak üretilen proilkarboksipeptidaz enzimi ile de aktive olabilir (27). Damar endotel hücresinden eksprese edilen ve stres proteini olarak da adlandırılan Isı Şok Proteini 90 (Heat shock protein 90: HSP90) da FXII'den bağımsız olarak Prekallikrein-YMAK kompleksini aktive ederek bradikinin oluşmasına neden olur (28, 29). IL-1, TNF- α ve östrojenin damar endotel hücrelerinden HSP90 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (30). Oluşan plazma kallikreini bir yandan henüz aktive olmamış FXII'leri aktive ederken, bir yandan da asıl olarak YMAK'ı yıkarak bradikininin açığa çıkmasına neden olur. Plazma kallikreini aynı zamanda direkt olarak veya ürokinaz tip plazminojen aktivatörüne (uPA) yardım ederek fibrinolitik sistem komponenti olan plazminojeni aktive eder ve plazminojeni plazmine dönüştürür (31). Plazmin de kallikrein gibi FXIIa'nın otoaktivasyonunu artırır. FXII'nin aktif formlarından biri olan β FXIIa (FXII α) da prekallikrein-YMAK kompleksini güçlü olarak aktive ederken; FXI'i daha zayıf olarak aktive eder (32). β FXIIa aynı zamanda kompleman sisteminde C1q, C1r ve C1s'den oluşan C1 esteraz kompleksindeki C1r'yi, daha az olarak da C1s'i aktive eder (33). C1r aktivasyonu C1s aktivasyonuna neden olur. Aktive olan C1s de C4'ü C4a ve C4b'ye; C2'yi ise C2a ve C2b'ye yıkar. Bu aktivasyon C1-İNH ile inhibe edilir.

3. C1 esteraz inhibitörü (C1-İNH)

C1-İNH, bir serin proteaz inhibitörü olup; plazma kontakt sistemi, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik yollarda görev yapan tüm serin proteazları inhibe eder. Plazma kontakt sisteminde plazma kallikreini (34), FXIIa ve β FXIIa'yı (35, 36) geri dönüşümsüz olarak güçlü bir şekilde inhibe ederken; kompleman sisteminde C1r, C1s, mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz-1 (MASP-1) ve MASP-2'yi inhibe eder (37). Fibrinolitik sistemde plazminin; koagülasyon sisteminde ise FXIa'nın minör inhibitörüdür (35). C1-İNH, proteaz inhibisyonlarını 'moleküler fare kapanı' şeklinde çalışarak yapar. C1-İNH proteininin yapısının büyük bir kısmı hareketsiz ve katı iken, fonksiyonel olarak aktif olması için gerekli mobil bir halkası vardır (38). Bu reaktif mobil parça, C1-İNH'nın hedef proteazları etkilediği aktif bir bölge içerir (39).

C1-İNH, ilk keşfedildiğinde kompleman sisteminin ilk komponenti olan ve C1q, C1r ve C1s'den oluşan C1 esteraz kompleksini inhibe ettiği için bu şekilde isimlendirilmiştir (40). C1-İNH eksik olduğunda veya fonksiyon görmediğinde C1 esteraz kompleksi sürekli ve spontan olarak aktive olur ve C4 ve C2 sürekli tüketilir. C1-İNH, aynı zamanda lektin yolağında da düzenleyici rol oynar. Lektin-kompleman yolağında yer alan MASP-

1 de direkt olarak YMAK'ı yıkarak bradikinin oluşumuna neden olabilir (41). Ancak HAÖ ataklarındaki rolü net değildir. C1-INH'nin en önemli görevlerinden biri, plazma kontakt sisteminde plazma kallikreinini ve FXIIa'yı güçlü bir şekilde inhibe etmesidir. C1-INH, eksik olduğunda veya fonksiyon görmediğinde ise plazma kallikreini sürekli olarak çalışır ve YMAK'ı yıkarak çok fazla miktarda bradikinin oluşmasına neden olur.

C1-INH proteini başlıca karaciğerde sentezlenir. Hepatositler dışında endotel hücreleri, monosit, megakaryosit, mikrogliya gibi bazı hücrelerde de sentezlenebildiği gösterilmiştir (42-46). Proinflamatuvar sitokinlerden İL-6 hepatositlerden; interferon gamma (İFN γ) ise hepatosit, monosit, fibroblast ve endotel hücrelerden C1-INH üretimini artırmaktadır (43). Anabolik androjenler de monositlerden mRNA düzeyinde C1-INH üretimini artırabilmektedir (47).

4. Bradikinin metabolizması ve reseptörler üzerine etkisi

Bradikinin, başlıca plazma kontakt sistem aktivasyonunun neden olduğu YMAK yıkımı ile oluşur. Plazma dışında dokularda ayrıca doku kallikrein sistemi bulunur. Doku kallikrein sistemi aktive olduğunda ise düşük moleküler ağırlıklı kininojen (DMAK) yıkılır. Burada yıkım ürünü bradikinin amino-terminal ucuna lizin (Lys) aminoasidinin eklenmesi ile oluşan bir dekaeptid olan kallidindir (lizin-bradikinin) (48). Kallidinin aminopeptidazlar tarafından aktive edilmesi ile bradikinin oluşabilir. Doku kallikreini, C1-INH tarafından kontrol edilmez (49) ve doku kallikrein sistemi aktivasyonunun HAÖ ataklarına neden olduğuna dair bir kanıt henüz yoktur (1, 2).

Bradikinin primer olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE veya kininaz II), nötral endopeptidaz (NEP), aminopeptidaz P (APP), sekonder olarak ise dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) tarafından metabolize edilerek inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Plazmada bulunan karboksipeptidaz N (kininaz I) ve damar endotel yüzeyinde bulunan karboksipeptidaz M enzimleri ise bradikininin C-terminal bölgesinden arjininin çıkarılması ile fonksiyonel olarak bradikinine benzeyen desArg9-Bradikinin isimli aktif metabolitine dönüştürülür (50, 51). Kininaz I (karboksipeptidaz N) hem kallidini hem de bradikininin aktif metabolitlerine dönüştürürken; ACE ve aminopeptidazlar her ikisini de inaktif metabolitlerine yıkar.

Damar endotelinde bradikininin etki etmesini sağlayan iki farklı reseptör bulunmaktadır: bradikinin reseptör 1 (B1R) ve bradikinin reseptör 2 (B2R). B2R, özellikle küçük damarların damar endotel hücrelerinde sürekli olarak ekprese edilir ve bradikininin asıl bağlanma eğiliminde olduğu reseptördür (52). Bradikininin B2R'ye bağlanması, transmembran vasküler endotelyal kadherin (VE-kadherin) moleküllerini fosforile eder (1). VE-kadherin, endotel hücreleri tarafından sekrete edilir ve endotel hücreleri arasında bulunan 'adherens junction' denilen yapışma bağlantılarının yapısal ve fonksiyonel olarak merkezi parçasıdır (53). VE-kadherin fosforilasyonu, aktin hücre iskeletinde kontraksiyona, endotel hücreleri arasındaki boşlukların geçici olarak genişlemesine neden olur. Böylece vasküler endotel hücreleri arası yapışma bağlantı bölgeleri çözülür ve damar içindeki sıvı interstisyel alana çıkar. Bradikinin aynı zamanda Substans P salınımını uyarır. Substans P de nörokinin 1 reseptör aktivasyonu ile vasküler

permeabiliteyi artırır (54). Bu olaylar sırasında aktive olan endotel hücreleri nitrik oksit (NO) ve prostasiklin üreterek mevcut vazodilatasyona katkıda bulunabilir (55). Bradikininin bağlanıp etki göstermesinden hemen sonra B2R hızla ve tam olarak desensitize olur (52). Oral östradiol alımının B2R'nin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (56). Ancak transdermal östradiolün böyle bir etkisi saptanmamıştır (57). B1R ise normal fizyolojik koşullarda damar endotelinde bulunmamaktadır (52). Ancak ekspresyonu, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu aracılığıyla IL-1 β ve TNF α gibi inflamatuvar uyarılar ile uyarılır (58). Bradikininin aktif metaboliti, B2R'ye bağlanırken; fonksiyonel olarak bradikinine benzeyen DesArg9-bradikinin, B1R'e bağlanarak etki gösterir (52). B1R, B2R'den farklı olarak eksprese edildikten sonra yavaş ve kısmi olarak desensitize olur. *In vivo* ve *in vitro* modellerde, HAÖ atağında atak başladıktan sonra devam etmesinde B1R'nin rolü olabileceği öne sürülmüş ancak kanıtlanmamıştır (59).

5.Damar endotelindeki diğer değişiklikler

Özellikle son yıllarda HAÖ patogenezinde rol oynayabilecek başka moleküller de araştırılmıştır. Örneğin damar düz kas hücreleri tarafından salgılanan ve vasküler permeabilite artışını destekleyen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada sık atak geçiren HAÖ hastalarında atak olmayan zamanlarda bile plazma VEGF-A ve anjiopoetinlerin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Endotelin-1, arjinin vazopressin ve adrenomodulin gibi endotel ilişkili başka vazoaaktif mediyatörler de HAÖ hastalarında belirgin olarak artmıştır (61). Diğer anjiyoödem tiplerinden farklı olarak HAÖ'de, tunika interna endotelial hücre kinaz 2 (TIE2), solübl (s)E-selektin ve VE-kadherin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha çok artması (62) ve farklı çalışmalarda plazmada sE-selektin, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve endokan düzeylerinin belirgin olarak yükselmesi, endotel hücre aktivasyonunun HAÖ patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (63-65).

6.Patogeneizde rol oynayan kan hücreleri

Hastaların serumlarında atak olmadığı dönemlerde Tip 17 sitokinlerin belirgin olarak arttığı, 'transforming growth factor β 3 (TGF β 3)'ün ise belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (66). Ayrıca, HAÖ'de atak sırasında ve atak aralarında periferik kanda nötrofil sayılarının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu (67) ancak nötrofil ve trombositlerin uyarılmasının immünreaktif bradikinin oluşumunu tetiklemediği gösterilmiştir (68). Bir başka çalışmada ise atak aralarında nötrofillerde disregülasyon olduğu bulunmuştur (69). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada HAÖ hastalarında nötrofil aktivasyonu araştırılmış; atak aralarında kemokin (C-C motif) ligand 5 (CCL5), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu; ataksız dönemler ile karşılaştırıldığında ise atak sırasında MCP-1, lökotrien B4, nötrofil elastaz, ve MPO düzeylerinin; eritema marjinalum boyunca da lökosit ve monosit sayıları ile IL-8 düzeyinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (70). Bu çalışmada nötrofil birikiminin

prodromal dönemde başladığı ve CCL5 ve MCP-1'in bu toplanmada rolü olduğu gösterilmiştir (70).

7. Plazmin aktivasyonunun rolü

Plazma kontakt sistemin ve fibrinolitik sistemin aktivasyonuna rağmen HAÖ hastalarında tromboza veya kanamaya artmış bir eğilim görülmediği kabul edilmektedir (71, 72). Ancak hastalarda fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer düzeylerinin atak sırasında (71); atak öncesi eritema marginatum döneminde ve ataklarda daha belirgin olmak üzere ataklar arasında da sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak arttığı (73); atak sırasında aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT)'nin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak kısaldığı gösterilmiştir (73). Bunun yanında bir klinik çalışmada HAÖ hastalarında, sağlıklı kontrollere göre daha düşük koroner akım hızı saptandığından ateroskleroza bir meyil olduğu öne sürülmüştür (74).

C1-INH HAÖ hastalarında atak boyunca uPAR düzeylerinin, protrombin fragmanı 1 ve 2'nin ve D-Dimer düzeylerinin artması, plazmin aktivatör inhibitör 1 ve 2 düzeylerinin azalması, plazmin ve bir plazmin inhibitörü olan $\alpha 2$ -antiplazminin atak sırasında kompleksler oluşturması plazminojen aktivatörlerinin ve plazmininin HAÖ patogenezinde önemli rol oynadığına işaret etmektedir (71, 75-78). Son zamanlarda öne çıkan 'plasminflamasyon' hipotezine göre plazma kontakt sistem aktivasyonunun bir kontakt yüzey etkileşimi ve FXII aktivasyonu olmadan ilk olarak plazmin ile tetiklenebileceği öne sürülmüştür (79). Aktive endotel hücrelerinden salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA) yapısal olarak FXII ile homologtur (79). FXII bir plazminojen aktivatörü gibi görev yaparak plazmin oluşumunu artırmakta; plazmin de FXII aktivasyonunu artırmaktadır (80). Hipoteze göre FXII aktivasyonu olmadan damar endotel aktivasyonu ile plazminojen aktivatörleri salınarak plazmin oluşumu artmakta, plazmin FXII aktivasyonunu artırarak kaskadı aktive etmektedir. Plazmin aynı zamanda plazma prekallikreinini de direkt olarak aktive ederek bradikinin oluşumuna neden olabilmektedir (81). tPA infüzyonu sırasında hastalarda anjioödem gelişmesi (82, 83); C1-INH eksik plazmaya tPA eklendiğinde bradikinin düzeylerinin artması (68); plazminojen aktivasyonunu önleyen lizin analoglarının HAÖ hastalarının yaklaşık yarısında etkili olması (84) bu hipotezi desteklemektedir. Plazminin HAÖ patogenezindeki yeri ve plazmin oluşumunu engelleyen ilaçların HAÖ ataklarını önlemede etkisinin olması plazminin fibrinolizisteki rolünden farklı olarak inflamasyonda ve bradikinin aracılı anjiödemde önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

Sistemin sistemik olarak aktive olmasına ve plazmada bradikininin sistemik olarak artmasına rağmen anjioödemlerin lokal olmasının nedeni halen çok açık değildir. Bazı dokuların kininlere daha duyarlı olabileceği öne sürülmüştür (85).

Özellikle son 20 yılda artan araştırmalar, HAÖ patogenezinde bilinmeyenlere büyük oranda ışık tutmuş olsa da hastalık mekanizmasında henüz açıklığa kavuşturulması gereken çok sayıda konu vardır. Patogenezin daha anlaşılır olması, farklı bireylerde ya da aynı bireyde zaman içinde hastalığın klinik ve laboratuvar parametrelerinin

heterojenite göstermesinin daha iyi anlaşılmasına, hastalık tanısına yönelik daha duyarlı biyobelirteçler ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesine yol gösterici olacaktır.

8.Farklı hereditör anjioödem tiplerinde patogeneze

HAÖ, patogeneze dayanan güncel sınıflamaya göre başlıca iki ana gruba ayrılır: C1-INH düzey veya aktivitesinde eksiklik olan C1-INH HAÖ ve C1-INH düzey ve aktivitesi normal olan normal C1-INH HAÖ.

C1-INH HAÖ, C1-INH düzeyinin düşük olduğu Tip I C1-INH HAÖ ve düzeyin normal olup enzim fonksiyonunun düşük olduğu Tip II C1-INH HAÖ olarak ikiye ayrılır. Normal C1-INH HAÖ ise saptanan mutasyonlara göre HAÖ-FXII, HAÖ-PLG, HAÖ-ANGPT1, HAÖ-KNG1, HAÖ-MYOF, HAÖ-HS3ST6 veya mutasyonu henüz saptanmamış/bilinmeyen mutasyonlu HAÖ olarak ayrılır (Şekil 2)(86). C1-INH HAÖ tipleri arasında en sık Tip I C1-INH HAÖ (%85) görülürken Tip II C1-INH HAÖ (%15) daha nadirdir (87). Normal C1-INH HAÖ ise çok daha nadirdir. HAÖ'nün tüm tiplerinde bradikinin düzeyinin veya etkisinin artışı ile ilgili ortak bir patogeneze söz konusu olsa da, patogeneze rol oynayan çeşitli moleküllerin ve ilişkili mutasyonların özellikleri ile ilgili olarak hastalığın başlama yaşı, tetikleyicileri, hastanın cinsiyeti, prodromal belirtileri, anjioödem lokalizasyonları ve tedavi yanıtları gibi çeşitli fenotipik özellikler farklılık gösterebilmektedir (1, 88)

8.1.TİP I/II C1-INH HAÖ

C1-INH proteini, serin proteaz inhibitör (serpin) protein süper-ailesine ait bir proteindir. Bu süper-aile aynı zamanda α 1-antitripsin, α 1-antikimotripsin, antitrombin III, protein C inhibitör ve heparin kofaktör II gibi proteinleri de içerir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki defektler 'serpinopati' olarak adlandırılır (89). C1-INH proteinini kodlayan gen, 11. kromozomda (11q12-q13.1) bulunan SERPING1 genidir. C1-INH HAÖ hastalarının %90-95'inde SERPING1 geninde bir mutasyon bildirilmektedir (87, 90-92). SERPING1 geninde ortaya çıkan mutasyonlar etki edemeyecek kadar düşük düzeyde C1-INH oluşmasına veya fonksiyon göstermeyen C1-INH üretilmesine neden olur (93). Bu durumda C1-INH, plazma kontakt sisteminde inhibe etmesi gereken kallikrein ve FXIIa'yı inhibe edememekte ve sistemin kontrolsüz aktivasyonu sonucu çok fazla miktarda bradikinin üretilmektedir. SERPING1 geni, 8 ekzon ve 7 introndan oluşur (94). Çeşitli ekzonlarda ve ekzon-intron birleşim yerlerinde mutasyonlar bildirilmiştir. Bu mutasyonlar çoğunlukla heterozigot olup otozomal dominant kalıtım gösterirler. Nadiren homozigot mutasyonlar gösterilmiştir (95, 96). Ancak hastaların %25 kadarında yeni gelişen (de-novo) mutasyonlar olabilir (97). 'Human Gene Mutation Database (İnsan Gen Mutasyon Veri Tabanı), www.hgmd.cf.ac.uk'na göre günümüze kadar SERPING1 geninde HAÖ ile ilişkili olabilecek 500'den fazla mutasyon bildirilmektedir. Bu mutasyonların yaklaşık %43'ü missens (yanlış anlamlı veya yanlış kodlanma) veya nonsense (anlamsız) mutasyon, %26'sı küçük delesyon mutasyonlarıdır. Daha az oranda RNA kırılma (splicing) mutasyonları, büyük delesyonlar veya küçük insersiyonlar görülebilir.

SERPING1 geninin sentromertik bölgeye çok yakın yerleşimli olması ve protein kodlayan bölgesinde tekrarlayan aminoasit yer değişimleri için doğal hedef olan CpG alanının olması çok sayıda mutasyon sayısını açıklayabilir (98).

Tip I C1-INH HAÖ'de SERPING1 geninde ortaya çıkan mutasyonlar transkripsiyonu bozarak C1-INH'nın yeteri kadar sentezlenememesine veya sekrete edilememesine neden olur. Normalde C1-INH'nın inhibitör etkisini gösterebilmesi için normal plazma düzeyinin en az %50'si kadar olmalıdır. Tip I C1-INH HAÖ'de ise C1-INH düzeyi genellikle normalin %10-15'i kadardır (99). Ancak SERPING1 geninde heterozigot defekt olan bazı hastalarda C1-INH düzeyi normalin %50'sinin altında olmayabilir ve bu hastalarda HAÖ kliniği ortaya çıkmayabilir. Tip II C1-INH HAÖ'de ise mutasyonlar genellikle 8. ekzonda missens mutasyonlar şeklindedir (100). Buradaki mutasyonlar sonucunda C1-INH sekrete edilir fakat fonksiyon görmez. C1-INH HAÖ'de C1-INH aktivitesi genellikle normal düzeyin %5-30'u kadardır. *Ex vivo* çalışmalar C1-INH proteinin %38 ve üzerinde fonksiyonel olarak aktif olduğunu göstermiştir (101).

HAÖ'de genotip fenotip korelasyonu olmadığı gibi aynı aile bireylerinde aynı mutasyon ile farklı klinik seyirler olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda missens mutasyona sahip olanların daha az şiddetli hastalık, nonsense veya çerçeve kayması mutasyonu olanların daha şiddetli hastalık geçirebileceği öne sürülmüştür (102). C1-INH HAÖ'de genellikle klinik belirtiler 20 yaşından önce başlamakta, pubertede kötüleşme göstermektedir. Anjioödemler sıklıkla periferik tutulum şeklinde olmakla beraber hayat boyu en sık tutulum abdominal ataklardır (87).

8.2.Normal C1-INH HAÖ

HAÖ'nün başlangıçta sadece C1-INH ile ilişkili olduğu düşünülürken ilk defa 2000 yılında HAÖ kliniği olmasına rağmen SERPING1 geninde mutasyon saptanmayan ve C1-INH düzey ve fonksiyonunun normal olduğu hastalar tanımlanmıştır (103, 104). Daha sonra yapılan genetik çalışmalar ile bu hastaların bir kısmında plazma kontakt sisteminin bazı bileşenlerini etkileyen ve bradikinin düzey veya etkisini artıran çeşitli mutasyonlar keşfedilmiştir. Son yıllarda özellikle 'whole exome sequencing, (WES)' (tüm ekzom dizileme analizlerinin) de etkisi ile hastalık ile ilişkili mutasyonların sayısı hızla artmakta ise de halen mutasyonu belirlenemeyen hastalar mevcuttur. Normal C1-INH HAÖ'de mutasyonu belirlenen tipler aşağıda verilmiştir.

8.2.1.FXII mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-FXII)

FXII, disülfid bağları ile birarada bulunan altı önemli bölgeden (domainden) (Fibronektin tip I, Fibronektin tip II, epidermal büyüme faktörü (EGF)-benzer 1, EGF-benzer 2, kringle ve katalitik peptidaz bölgesi) oluşan glikolize bir yapıdır (105). İlk defa 2006 yılında bir Alman ailede 14 ekzonlu FXII geninin 9.ekzonunda bir fonksiyon kazanım mutasyonunun hastalık bulguları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (106, 107). Günümüze kadar FXII geninde 4 önemli mutasyonun

HAÖ kliniği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. En sık görülen mutasyon, 309. aminoasit olan treonin yerine sıklıkla lizin (p.Thr309Lys) daha az sıklıkla arjinin (p.Thr309Arg) gelmesiyle ortaya çıkan missens mutasyonlardır. Mutasyonlar sıklıkla heterozigot olup nadiren homozigot mutasyon da bildirilmiştir (108). Mutasyonlar sonucu ortaya çıkan mutant FXII, β FXIIa (FIIIf)'ya çok benzemektedir. Bir çalışmada mutant FXII'nin trombin ve FXIa tarafından bölünerek δ FXII oluşturulduğu, δ FXII'nin FXII'ye kıyasla kallikrein tarafından 15 kat daha fazla aktive edildiği gösterilmiştir (109). Thr309Lys mutasyonunun kontakt sistemin aktivasyon eşiğini düşürdüğü ve bradikinin üretimi için doğal tetikleyicilere duyarlılığı artırdığı öne sürülmektedir (85). Mutant FXII, farklı bir glikolizasyon paterni gösterir. Mutasyon ile plazminin FXII'de etki ettiği bölge değişir ve böylece yeni haliyle C1-INH'nin inhibitör etkisinden kaçabilen FXII'nin otoaktivasyonu artar (80). FXII HAÖ'de tanımlanan üç missens mutasyonda da plazminin FXII aktivitesini artırdığı gösterilmiş ve böylece plazminflamasyon hipotezinin rol oynadığı öne sürülmüştür (80). Faktör XII geninin promotör bölgesinin ERE geninin promotörü ile benzer özellikte olmasından dolayı endojen veya ekzojen östrojenler aynı zamanda plazmadaki FXII düzeyini de artırabilmektedir (15).

8.2.2. Plazminojen (PLG) Mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-PLG)

Plazminojen, fibrinolitik sistemde plazmin enziminin inaktif öncüsüdür. Plazminojenin plazmine dönüşümü, FXII'yi aktive ederek bradikinin üretimini artırır. 2018 yılında Bork ve ark. plazminojen geninin 9. ekzonunda fonksiyon kazanımına yol açan bir missens mutasyonu saptamıştır (110). Bu mutasyon ile proteinin 330. pozisyonundaki lizin yerine glutamik asit gelmekte (p.Lys330Glu) ve kringle 3 bölgesinde değişikliğe yol açarak mutant proteinin yapısını değiştirmektedir. Böylece plazmin aktivasyonu artarak daha fazla bradikinin oluşmaktadır

8.2.3. Anjiopoetin-1 (ANGPT1) mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-ANGPT1)

İlk defa 2018 yılında Bafunno ve ark, mutasyonu bilinmeyen normal C1-INH HAÖ hastalarının bir kısmında tüm ekzom dizileme analizi ile otozomal dominant kalıtım gösteren anjiopoetin-1 (ANGPT1) geninde hastalık ile ilişkili bir mutasyon saptamışlardır (112). Normal şartlarda ANGPT1, primer olarak vasküler endotel hücreleri tarafından sekrete edilen tunika interna endotelial hücre kinaz 2 (TIE2) reseptörüne bağlanarak hücre iskeletini stabilize eder. Bu stabilizasyon, bradikinin ve VEGF tarafından inhibe edilir (113). ANGPT1 geninde oluşan p.Ala119Ser mutasyonu ile ANGPT1 proteininin multimerik formları daha az sentezlenir. Ayrıca ortaya çıkan mutant ANGPT1 proteininin TIE2 reseptörüne bağlanma özelliği azalır ve bunun sonucu olarak damar permeabilitesi artar (114). Bu durum aynı zamanda bradikinin gibi mediyatörler ile anjiödem oluşma riskini attırır (2).

8.2.4. Kininojen-1 mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-KNG1)

2019 yılında Bork ve ark, iki ailede yaptıkları tüm ekzom dizileme analizi ile kininojen 1 geninin 10. ekzonunda saptadıkları bir mutasyonun hastalık ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu mutasyon sonucu kininojen-1 proteininin 379. pozisyonunda metionin yerine lizin (p.Met379Lys) gelmekte ve ortaya çıkan mutant kininojen-1 proteini, YMAK ve DMAK'tan ayrılan bradikininin N-terminal yıkım bölgesinde değişikliğe yol açmaktadır (115). Ortaya çıkan yeni anormal yapıdaki bradikininin, aminopeptidaz ve ACE gibi enzimlerle inaktivasyon süreci değişerek yarı ömrü uzamakta ve normal bradikinininden daha etkili olabilmektedir (115).

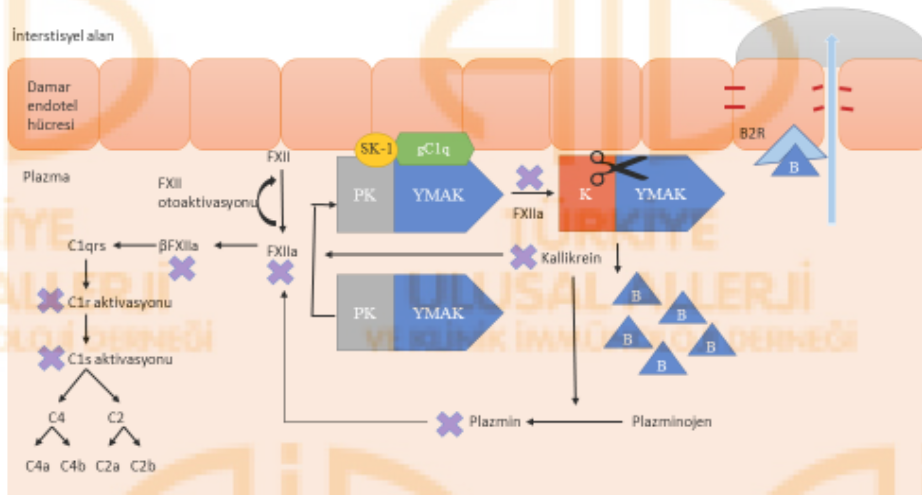
8.2.5. Myoferlin (MYOF) mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-MYOF)

Myoferlin, damar endotel hücrelerinin plazma membranında bulunan bir tip 2 integral membran proteini olup, VEGFR2 düzeyi ile kontrol edilen VEGF sinyal iletimini ayarlamaktadır. 2020 yılında Ariano ve ark., normal C1-INH HAÖ'e sahip İtalyan bir ailede yaptıkları tüm ekzom dizileme analizinde myoferlin geninin 7. ekzomunda bir fonksiyon kazanımı mutasyonunun myoferlin proteinin 217. pozisyonundaki arginin yerine serin geçmesine (p.Arg217Ser) neden olarak MYOF217S varyantını oluşturduğunu göstermişlerdir. Oluşan mutant myoferlin proteini, VEGF uyarısına cevap olarak plazma membranında daha fazla VEGFR'nin yerleşmesine neden olmaktadır (116). Yayınladıkları rapora göre bu mutasyona sahip olan hastaların belirtileri genellikle 20 yaştan sonra ortaya çıkmakta, ataklar ağırlıklı olarak yüz, dudak ve oral mukozada gözlenmekte, yaz dönemi ve menstrüasyonun hastalarda en sık tetikleyici dönemler olduğu belirtilmektedir. Hastalarda plazma ANGPT1 düzeyleri asemptomatik aile bireyleri ve sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak artmış bulunurken VEGF-A düzeyinin belirgin artmadığı gözlenmektedir. Ayrıca tırnak yatağı kapilloroskopisinde kapiller ektazi ve hemoraji saptandığı raporlanmıştır (116).

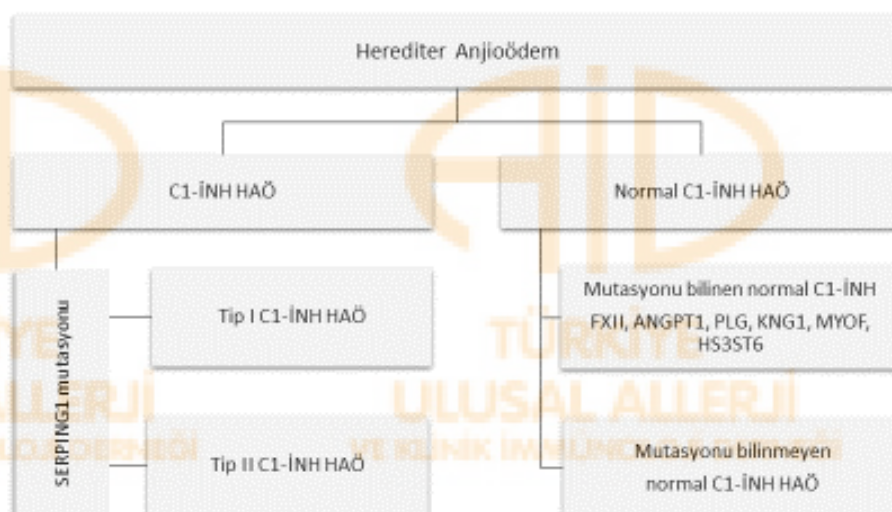
8.2.6. Heparan Sülfat Glukozamin 3-O-Sulfotransferaz 6 geni mutasyonu olan Normal C1-INH HAÖ (HAÖ-HS3ST6)

Son olarak 2021 yılında Bork ve ark, bir ailede HAÖ ile ilişkili olabilecek heparan sülfat glukozamin 3-O-sulfotransferaz-6 (HS3ST6) geninde mutasyon saptamıştır (117). Genin kodladığı protein, heparan sülfat biyosentezinin son basamağını oluşturmaktadır. Bu gende ortaya çıkan mutasyon (p.Thr144Ser) heparan sülfat sentezinin tamamlanamamasına neden olur. Normalde heparan sülfat varlığında damar endotel yüzeyinde bulunan syndekan-2 proteini, YMAK'ın endositozla hücre içine alınmasını ve böylece kallikrein tarafından yıkılmaktan korunmasını sağlamaktadır (117). Mutant heparan sülfat ise YMAK kallikrein ile yıkıma yatkın hale gelir (117).

Her ne kadar son birkaç yılda yeni mutasyonlar keşfedilmiş olsa da halen normal C1-INH HAÖ hastalarının bir kısmında belirgin bir mutasyon saptanamamaktadır. Hastalığın patogeneğinde bilinenler ve genetik tetkiklerdeki gelişmeler arttıkça bu gruptaki hastalardaki HAÖ kliniğine yol açan mutasyonların belirlenebilmesi beklenmektedir.



Şekil 1. Herediter Anjiödem patogenezinde plazma kontakt sistem aktivasyonu ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin yıkımı ile birlikte sistemin kompleman ve fibrinolitik sistemler ile etkileşimi gösterilmiştir. Şekilde mor çarpı işareti ile gösterilen C1-INH'nın inhibe ettiği aşamaları göstermektedir. B; bradikinin, B2R; bradikinin reseptör 2, C; kompleman, gC1q; C1q'nun globüler reseptörü, K; Kallikrein, PK; prekallikrein, SK-1; sitokeratin 1, YMAK; yüksek molekül ağırlıklı kininojen



Şekil 2. Hereditör Anjioödem Sınıflaması

KAYNAKLAR

1. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. Clinical reviews in allergy & immunology. 2016;51(2):216-29.
2. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2018;6(4):1132-41.
3. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. Immunology and allergy clinics of North America. 2017;37(3):513-25.
4. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;126(5):918-25.
5. Ratnoff OD, Rosenblum JM. Role of Hageman factor in the initiation of clotting by glass; evidence that glass frees Hageman factor from inhibition. The American journal of medicine. 1958;25(2):160-8.
6. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. American journal of clinical pathology. 1961;36:212-9.
7. de Maat S, Joseph K, Maas C, et al. Blood Clotting and the Pathogenesis of Types I and II Hereditary Angioedema. Clinical reviews in allergy & immunology. 2021;60(3):348-56.
8. Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. The Journal of clinical investigation. 2015;125(8):3132-46.
9. White-Adams TC, Berny MA, Tucker EI, et al. Identification of coagulation factor XI as a ligand for platelet apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2). Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2009;29(10):1602-7.
10. van der Meijden PE, Heemskerk JW. Polyphosphates: a link between platelet activation, intrinsic coagulation and inflammation? Expert review of hematology. 2010;3(3):269-72.
11. Cochrane CG, Griffin JH. The biochemistry and pathophysiology of the contact system of plasma. Advances in immunology. 1982;33:241-306.
12. Brunnée T, Reddigari SR, Shibayama Y, et al. Mast cell derived heparin activates the contact system: a link to kinin generation in allergic reactions. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1997;27(6):653-63.
13. Oschatz C, Maas C, Lecher B, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. Immunity. 2011;34(2):258-68.
14. Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. The Journal of allergy and clinical immunology. 2015;135(4):1031-43.e6.

15. Farsetti A, Misiti S, Citarella F, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology*. 1995;136(11):5076-83.
16. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(15):6388-93.
17. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*. 2009;139(6):1143-56.
18. Van Der Meijden PE, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1355-62.
19. Shibayama Y, Joseph K, Nakazawa Y, et al. Zinc-dependent activation of the plasma kinin-forming cascade by aggregated beta amyloid protein. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 1999;90(1):89-99.
20. Maas C, Govers-Riemslog JW, Bouma B, et al. Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(9):3208-18.
21. Morrison DC, Cochrane CG. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *The Journal of experimental medicine*. 1974;140(3):797-811.
22. Revak SD, Cochrane CG, Bouma BN, et al. Surface and fluid phase activities of two forms of activated Hageman factor produced during contact activation of plasma. *The Journal of experimental medicine*. 1978;147(3):719-29.
23. Pinheiro A, Schmaier AH. Factor XII's autoactivation and cell biology interdigitate in disease states. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(8):1808-12.
24. Mandle RJ, Colman RW, Kaplan AP. Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976;73(11):4179-83.
25. Scott CF, Colman RW. Function and immunochemistry of prekallikrein-high molecular weight kininogen complex in plasma. *The Journal of clinical investigation*. 1980;65(2):413-21.
26. Joseph K, Tholanikunnel BG, Ghebrehiwet B, et al. Interaction of high molecular weight kininogen binding proteins on endothelial cells. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(1):61-70.
27. Shariat-Madar Z, Mahdi F, Schmaier AH. Identification and characterization of prolylcarboxypeptidase as an endothelial cell prekallikrein activator. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(20):17962-9.

28. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Heat shock protein 90 catalyzes activation of the prekallikrein-kininogen complex in the absence of factor XII. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(2):896-900.
29. Joseph K, Tholanikunnel BG, Bygum A, et al. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(2):470-5.
30. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Cytokine and estrogen stimulation of endothelial cells augments activation of the prekallikrein-high molecular weight kininogen complex: Implications for hereditary angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(1):170-6.
31. Ichinose A, Fujikawa K, Suyama T. The activation of pro-urokinase by plasma kallikrein and its inactivation by thrombin. *The Journal of biological chemistry*. 1986;261(8):3486-9.
32. Kaplan AP, Austen KF. A prealbumin activator of prekallikrein. II. Derivation of activators of prekallikrein from active Hageman factor by digestion with plasmin. *The Journal of experimental medicine*. 1971;133(4):696-712.
33. Ghebrehiwet B, Randazzo BP, Dunn JT, et al. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(5):1450-6.
34. Gigli I, Mason JW, Colman RW, et al. Interaction of plasma kallikrein with the C1 inhibitor. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1970;104(3):574-81.
35. Forbes CD, Pensky J, Ratnoff OD. Inhibition of activated Hageman factor and activated plasma thromboplastin antecedent by purified serum C1 inactivator. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1970;76(5):809-15.
36. Schreiber AD, Kaplan AP, Austen KF. Inhibition by C1INH of Hagemann factor fragment activation of coagulation, fibrinolysis, and kinin generation. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(6):1402-9.
37. Beinrohr L, Dobó J, Závorszky P, et al. C1, MBL-MASPs and C1-inhibitor: novel approaches for targeting complement-mediated inflammation. *Trends in molecular medicine*. 2008;14(12):511-21.
38. Lomas DA, Belorgey D, Mallya M, et al. Molecular mousetraps and the serpinopathies. *Biochemical Society transactions*. 2005;33(Pt 2):321-30.
39. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(6):373-8.
40. Pensky J, Levy LR, Lepow IH. Partial purification of a serum inhibitor of C'1-esterase. *The Journal of biological chemistry*. 1961;236:1674-9.

41. Dobó J, Major B, Kékesi KA, et al. Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component: mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PloS one*. 2011;6(5):e20036.
42. Lotz M, Zuraw BL. Interferon-gamma is a major regulator of C1-inhibitor synthesis by human blood monocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1987;139(10):3382-7.
43. Zuraw BL, Lotz M. Regulation of the hepatic synthesis of C1 inhibitor by the hepatocyte stimulating factors interleukin 6 and interferon gamma. *The Journal of biological chemistry*. 1990;265(21):12664-70.
44. Bensa JC, Reboul A, Colomb MG. Biosynthesis in vitro of complement subcomponents C1q, C1s and C1 inhibitor by resting and stimulated human monocytes. *The Biochemical journal*. 1983;216(2):385-92.
45. Schmaier AH, Murray SC, Heda GD, et al. Synthesis and expression of C1 inhibitor by human umbilical vein endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 1989;264(30):18173-9.
46. Walker DG, Yasuhara O, Patston PA, et al. Complement C1 inhibitor is produced by brain tissue and is cleaved in Alzheimer disease. *Brain research*. 1995;675(1-2):75-82.
47. Falus A, Fehér KG, Walcz E, et al. Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines--I. Androgens and gamma-interferon stimulate the biosynthesis and gene expression of C1 inhibitor in human cell lines U937 and HepG2. *Molecular immunology*. 1990;27(2):191-5.
48. Pathak M, Wong SS, Dreveny I, et al. Structure of plasma and tissue kallikreins. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110(3):423-33.
49. Christiansen SC, Proud D, Cochrane CG. Detection of tissue kallikrein in the bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(1):188-97.
50. Erdos EG, Sloane EM. An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. *Biochemical pharmacology*. 1962;11:585-92.
51. Sheikh IA, Kaplan AP. Studies of the digestion of bradykinin, lysyl bradykinin, and kinin-degradation products by carboxypeptidases A, B, and N. *Biochemical pharmacology*. 1986;35(12):1957-63.
52. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, et al. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacological reviews*. 2005;57(1):27-77.
53. Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiological reviews*. 2019;99(3):1467-525.

54. Campos MM, Calixto JB. Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides*. 2000;34(5):314-22.
55. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circulation research*. 2016;119(2):375-96.
56. Madeddu P, Emanuelli C, Song Q, et al. Regulation of bradykinin B2-receptor expression by oestrogen. *British journal of pharmacology*. 1997;121(8):1763-9.
57. Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, et al. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *American journal of hypertension*. 2006;19(7):744-9.
58. Ni A, Chao L, Chao J. Transcription factor nuclear factor kappaB regulates the inducible expression of the human B1 receptor gene in inflammation. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(5):2784-91.
59. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, et al. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(6):1303-10.e4.
60. Loffredo S, Bova M, Suffritti C, et al. Elevated plasma levels of vascular permeability factors in C1 inhibitor-deficient hereditary angioedema. *Allergy*. 2016;71(7):989-96.
61. Kajdácsi E, Jani PK, Csuka D, et al. Novel Vasoregulatory Aspects of Hereditary Angioedema: the Role of Arginine Vasopressin, Adrenomedullin and Endothelin-1. *Journal of clinical immunology*. 2016;36(2):160-70.
62. Bindke G, Gehring M, Wieczorek D, et al. Identification of novel biomarkers to distinguish bradykinin-mediated angioedema from mast cell-/histamine-mediated angioedema. *Allergy*. 2021.
63. Demirtürk M, Gelincik A, Cınar S, et al. Increased eNOS levels in hereditary angioedema. *International immunopharmacology*. 2014;20(1):264-8.
64. Kajdácsi E, Jani PK, Csuka D, et al. Endothelial cell activation during edematous attacks of hereditary angioedema types I and II. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(6):1686-91.
65. Demirturk M, Akpinar TS, Kose M, et al. Endocan: A Novel Marker of Endothelial Dysfunction in C1-Inhibitor-Deficient Hereditary Angioedema. *International archives of allergy and immunology*. 2017;174(2):104-7.
66. Arcoleo F, Lo Pizzo M, Misiano G, et al. The complex alteration in the network of IL-17-type cytokines in patients with hereditary angioedema. *Clinical and experimental medicine*. 2018;18(3):355-61.
67. Veszeli N, Csuka D, Zotter Z, et al. Neutrophil activation during attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:156.

68. Charest-Morin X, Hébert J, Rivard G, et al. Comparing Pathways of Bradykinin Formation in Whole Blood From Healthy Volunteers and Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2183.
69. Grymova T, Vlkova M, Soucek P, et al. Neutrophils Are Dysregulated in Patients with Hereditary Angioedema Types I and II in a Symptom-Free Period. *Mediators of inflammation*. 2019;2019:9515628.
70. Kajdácsi E, Veszeli N, Mező B, et al. Pathways of Neutrophil Granulocyte Activation in Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2021;60(3):383-95.
71. Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, et al. Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy*. 2015;70(5):506-13.
72. Joseph K, Tholanikunnel TE, Kaplan AP. Treatment of episodes of hereditary angioedema with C1 inhibitor: serial assessment of observed abnormalities of the plasma bradykinin-forming pathway and fibrinolysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;104(1):50-4.
73. Kóhalmi KV, Mező B, Veszeli N, et al. Changes of coagulation parameters during erythema marginatum in patients with hereditary angioedema. *International immunopharmacology*. 2020;81:106293.
74. Demirtürk M, Polat N, Güz G, et al. There is an increased risk of atherosclerosis in hereditary angioedema. *International immunopharmacology*. 2012;12(1):212-6.
75. Nilsson T, Bäck O. Elevated plasmin-alpha 2-antiplasmin complex levels in hereditary angioedema: evidence for the in vivo efficiency of the intrinsic fibrinolytic system. *Thrombosis research*. 1985;40(6):817-21.
76. Nielsen EW, Johansen HT, Høgåsen K, et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Scandinavian journal of immunology*. 1996;44(2):185-92.
77. Tachdjian R, Johnson KE, Casso D, et al. Real-world cohort study of adult and pediatric patients treated for hereditary angioedema in the United States. *Allergy and asthma proceedings*. 2020;41(3):172-82.
78. Csuka D, Veszeli N, Imreh É, et al. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:132.
79. Maas C. Plasminflammation-An Emerging Pathway to Bradykinin Production. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2046.

80. de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(5):1414-23.e9.
81. Kleniewski J, Blankenship DT, Cardin AD, et al. Mechanism of enhanced kinin release from high molecular weight kininogen by plasma kallikrein after its exposure to plasmin. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1992;120(1):129-39.
82. Leal Rato M, Carvalho Dias M. Angioedema after t-PA Infusion. *The New England journal of medicine*. 2020;382(25):2449.
83. Jahnke HK. An 89-year-old woman with angioedema during t-PA infusion for acute ischemic stroke. *Journal of emergency nursing*. 2003;29(2):142-4.
84. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320-4.
85. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018;16(9):1674-85.
86. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2021;9(1):132-50.e3.
87. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *The New England journal of medicine*. 2020;382(12):1136-48.
88. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *International archives of allergy and immunology*. 2018;175(3):126-35.
89. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Human mutation*. 2020;41(1):38-57.
90. Kalmár L, Bors A, Farkas H, et al. Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema. *Human mutation*. 2003;22(6):498.
91. Roche O, Blanch A, Duponchel C, et al. Hereditary angioedema: the mutation spectrum of SERPING1/C1NH in a large Spanish cohort. *Human mutation*. 2005;26(2):135-44.
92. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, et al. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Molecular immunology*. 2008;45(13):3536-44.
93. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science (New York, NY)*. 1965;148(3672):957-8.

94. Davis AE, 3rd, Whitehead AS, Harrison RA, et al. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(10):3161-5.
95. Büyüköztürk S, Eroğlu BK, Gelincik A, et al. A Turkish family with a novel mutation in the promoter region of the C1 inhibitor gene. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(4):962-4.
96. Mete Gökmen N, Rodríguez-Alcalde C, Gülbahar O, et al. Novel homozygous variants in the SERPING1 gene in two Turkish families with hereditary angioedema of recessive inheritance. *Immunology and cell biology*. 2020;98(8):693-9.
97. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(6):1147-54.
98. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes & diseases*. 2020;7(1):75-83.
99. Rosen FS, Alper CA, Pensky J, et al. Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. *The Journal of clinical investigation*. 1971;50(10):2143-9.
100. Zahedi R, Aulak KS, Eldering E, et al. Characterization of C1 inhibitor-Ta. A dysfunctional C1INH with deletion of lysine 251. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(39):24307-12.
101. Späth PJ, Wüthrich B, Bütler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema--evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. *Complement (Basel, Switzerland)*. 1984;1(3):147-59.
102. Csuka D, Veszeli N, Varga L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema. *Molecular immunology*. 2017;89:59-68.
103. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9225):213-7.
104. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):546-50.
105. Cool DE, Edgell CJ, Louie GV, et al. Characterization of human blood coagulation factor XII cDNA. Prediction of the primary structure of factor XII and the tertiary structure of beta-factor XIIa. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(25):13666-76.

106. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;343(4):1286-9.
107. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *American journal of human genetics*. 2006;79(6):1098-104.
108. Grumach AS, Stieber C, Veronez CL, et al. Homozygosity for a factor XII mutation in one female and one male patient with hereditary angio-oedema. *Allergy*. 2016;71(1):119-23.
109. Ivanov I, Matafonov A, Sun MF, et al. A mechanism for hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: an inhibitory regulatory role for the factor XII heavy chain. *Blood*. 2019;133(10):1152-63.
110. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-50.
111. Belbézier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy*. 2018;73(11):2237-9.
112. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(3):1009-17.
113. Baffert F, Le T, Thurston G, et al. Angiopoietin-1 decreases plasma leakage by reducing number and size of endothelial gaps in venules. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;290(1):H107-18.
114. d'Apolito M, Santacroce R, Colia AL, et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2019;49(5):626-35.
115. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479-81.
116. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-92.
117. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;148(4):1041-8.

7. Herediter anjioödemde semptom ve klinik bulgular

1.Giriş

- HAÖ; derinin derin dermis tabakasında ve submukozal dokularda ortaya çıkan, lokal, kendini sınırlayan, gode bırakmayan, kaşıntısız, asimetric, inflamatuvar karakterde olmayan ve ürtikerin eşlik etmediği anjioödem atakları ile karakterize otozomal dominant genetik geçiş özelliği taşıyan bir hastalıktır (1,2). Şekil 1’de HAÖ hastasının atak sırasında ve C1-INH tedavisinden sonra görüntüsü görülmektedir.

2.Semptom ve klinik bulguların genel özellikleri

- Her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Sıklığı ortalama 1/50000 olarak kabul edilir. Otozomal dominant genetik geçişe bağlı olarak hastaların çocuklarının yarısında HAÖ gözlenebilir. HAÖ atakları genelde iki yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. 10 yaşına kadar %50 hastada belirtiler görülür ve semptomlar pubertede artış gösterir (3). Tanı konma yaşı, ileri yaşta atak gözlenen hastalarda, ilk atak zamanı genç yaşlarda olanlara göre belirgin olarak gecikmektedir (4). Günümüzde hastalık tanı konma yaşı, ortalama on yılın üzerindedir.
- HAÖ’nün tanı koyduran başlıca klinik bulguları deri, gastrointestinal ve solunum sistemlerinde vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artışa bağlı olarak çıkar (1). Anjioödem atakları tedavi edilmezse 2-5 gün arasında kendiliğinden düzelir (2, 5). Bu süreçte tutulum yerine göre örneğin larinks ödeminde hayati tehlike oluşabilir.
- Atak sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişebilir. Aynı hastanın farklı atakları farklı şiddette görülebilir. Sık atak geçirenlerde, baş-boyun bölgesi atağı olanların yaşam kalitesi düşük, depresyon ise yüksek oranda bulunmuştur (6).
- Larinks ödemi ve genital ödem diğer anjioödem tiplerine göre HAÖ’de daha siktir (7). Gastrointestinal tutulum nedeniyle yanlış tanı konulup, acil cerrahi operasyon geçiren hastalar bildirilmektedir (2,6). Larinks ödemi HAÖ’de ölümcül olabilen, en korkulan tutulumdur. 221 hastalık bir seride kaydedilen 131 110 atakta larinks ödemi %1’den az oranda saptanmıştır (8). Tanı konulmamış hastalarda larinks ödeminde bağlı ölüm %30’dan fazla iken; tanı konulanlarda bu oran %1 civarındadır (9).
- Kadınlarda adet görülmesi ve östrojen içeren ilaçların kullanımı nedeniyle HAÖ ataklarında artış görülür. Dışarıdan verilen östrojen hormonu ve ACE inhibitörü (ACEİ) ilaçlar anjioödemi ağırlaştırabilir (3, 10).

- Atakların öncesinde 'prodromal belirtiler' görülebilir. Prodromal belirtilerin çoğunluğu subjektif olduğu için çoğu kere ölçüp değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Prodromal bir bulgu olan eritema marginatum (Şekil 2), deriden kabarık olmayan, kaşıntısız, rastgele şekilli, maküler lezyonlardır. Bu lezyonlar, ürtiker ile karışabilmektedir.
- Antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalın tedavisine yanıt vermez. Haftalarca azalmadan devam eden ödem, HAÖ değildir (3).

3.Herediter anjioödem tiplerinde farklı klinik özellikler

- **Normal C1-INH HAÖ**'de bazı klinik farklılıklar gözlenmektedir. Semptomları geç ortaya çıkan hastalarda ataklar, daha hafif olma eğilimindedir. Ancak dil, baş boyun bölgesi tutulumu beklenenden daha sık, abdominal ataklar ise daha azdır (1, 3, 10). Nefes darlığı ve ses değişikliği, boğaz tutulumu ve asfiksi yönünden takip edilmelidir (10). Kadınlarda daha sık gözlenen normal C1-INH HAÖ'de otozomal dominant genetik geçiş aileden aileye değişken özelliktedir. Prodromal bulgu olarak eritema marginatum görülmemektedir (10). Tablo 1'de C1-INH HAÖ ve normal C1-INH HAÖ hastalarının klinik özellikleri karşılaştırılmaktadır (3).
- **HAÖ-FXII HAÖ** hastaları çoğunlukla kadın cinsiyette olup nadiren erkekler de etkilenebilmektedir. Özellikle endojen veya ekzojen östrojen ile ataklar başlayabilmekte ve alevlenebilmektedir. Genellikle 20'li yaşlardan sonra belirti vermeye başlamaktadır. C1-INH HAÖ'ye göre atak sıklığının daha az, atak aralarının daha uzun, prodromal belirti olarak eritema marginatumun ve anjioödem lokalizasyonu olarak karın ağrısı ataklarının daha nadir olduğu bildirilmiştir (11). Anjioödem sıklıkla yüz, dudak, dil ve üst solunum yollarında olur. FXII-HAÖ hastalar uzun süreli profilaksiste sıklıkla traneksamik asit tedavisine C1-INH HAÖ'ye göre iyi yanıt vermektedir (12).
- **HAÖ-PLG**'li hastalarda hastalık yine 20'li yaşlardan sonra başlar. Bu hastalarda anjioödem atakları genellikle baş ve boyun bölgesinde olup dil, yüz ve laringeal ataklar HAÖ'nün diğer tiplerine göre daha sık görülmektedir. Buna rağmen ekstremiteler ve genital tutulum daha nadirdir (13-15).
- **HAÖ-HS3ST6**'nın tanımlandığı aile bireylerinde yüz, ekstremiteler şişlikleri ve karın ağrısı ataklarının daha ön planda olduğu ancak dil ataklarının daha nadir olduğu görülmüştür. Yine de mutasyonla ilişkili olarak klinik bulguları tanımlamak için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç bulunmaktadır (16).

4.HAÖ düşündürülen semptom ve klinik bulgular (2, 17,18,19)

- Herhangi bir doku ya da organda anjioödem gelişir.

*Larinks ödemi: Uygun tedavi edilmezse ölüm riski %30'dur. Üç yaş altı çocuklarda larinks ödemi nadirdir.

*Subkutan, submukozal ödem (kaşıntısız, belirgin renk değişikliği olmadan lokal ödem)

*Sindirim semptomları: karın ağrısı atakları, bulantı, kusma, ishal

- Anjioödem ataklarının psikolojik stres, fiziksel travma, diş çekimi, cerrahi operasyon, fiziksel yorgunluk, gebelik, menstrüasyon, ilaçlar nedeniyle tetiklenebilir.
- Anjioödem genelde 24 saatte pik yapar, 72 saatte sonlanır. Bu süre bazen uzayabilir.
- Yaklaşık %75 hastada anjioödem için aile öyküsü vardır. (%25 hastada 'de nova' mutasyon bulunur.)
- Anjioödem atakları tüm yaşlarda görülebilir.
- Semptomlar genellikle çocukluk çağında ya da ergenlikte başlar.
- Tekrarlayan ağrılı karın semptomları gözlenir.
- Üst havayolunda (larinks bölgesinde) ödem gözlenir.
- Ödem tedavisinde antihistaminik, steroid ve adrenaline yanıtızsızlık beklenir.
- Ödem ortaya çıkmadan önce prodromal belirti ve bulgular olabilir.
- Ürtikerin eşlik etmediği anjioödem gelişir.

5.HAÖ'de gözlenen prodromal belirtiler (20,21)

*Yorgunluk, sinirlilik, gerginlik, rahatsızlık hissi

*Deride kırmızı noktalar, kaşınma/ karıncalanma hissi, deride tümsek/bombelik

*Eritema marginatum

*Bulantı hissi, karında şişkinlik/gaz, midede kramp/ağrı

*Eklem ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı

*Kol, bacaklar, sırt, gövdede döküntü, yüzde kızarıklık

*El ve ayak parmaklarında uyuşma, karıncalanma

6.HAÖ'de sık görülen klinik bulgular (22)

*Ekstremitelerde ödem; %90

*Karın ağrısı; %80-90

*Genital bölge ödemi, %4

*Baş- boyun bölgesi ödemi; %3 (hayatı tehdit eden larinks ödemi %0.9)

*Diğer bölge tutulumları; %1'den az

7.HAÖ'de az tutulan organ ve vücut bölgeleri (23)

- *Larinks (%0.9), yumuşak damak (%0.6), dil (%0.3)
- *Kas (%0.4), eklem (%0.1)
- *Mesane (%0.3), böbrek (%0.1)
- *Göğüs kafesi (%0.2)
- *Özofagus (%0.05)

8.HAÖ atağındaki nadir semptom ve klinik bulguları

- *Çenede trismus (24)
- *Migren benzeri baş ağrısı (25)
- *Atağın erken döneminde kalp hızı değişkenliği, kalp hızında düşüş (26)
- *Tekrarlayan baş dönmesi (27)
- *Elde ve ön kolda kompartman sendromu (28)
- *Tekrarlayan priapizm (29)
- *Atak geçiren gebe annenin bebeğinde in utero saptanan HAÖ atağı (barsak ödemi) (30)

Resim 1. Hereditör anjioödem hastasında yüz bölgesinde ödem (hastadan yazılı onam alınmıştır).



Atak zamanı



C1-İNH konsantresi tedavisinden bir saat sonra



C1-İNH konsantresi tedavisinden iki buçuk saat sonra



C1-İNH konsantresi tedavisinden 24 saat sonra



Resim 2. Eritema marginatum (hastadan yazılı onam alınmıştır.)

Tablo 1. C1-İNH HAÖ ve normal C1-İNH HAÖ klinik özellikleri (31*)

Klinik bulgular	C1-İNH HAÖ	Normal C1- İNH HAÖ
Semptom başlangıç yaşı	1.7± 7.7 yıl	26.8 ± 14.9 yıl
Cinsiyet	Kadın= Erkek	Kadın > Erkek
Ciddiyet	Kadın= Erkek	Kadın > Erkek
Atak bölgesi	Hemen her hastada var	%50 hastada var
Karın	Ara sıra	Sık
Yüz	Seyrek	Sık
Dil	Sık	Seyrek
Ekstremiteler		
Öncü bulgular	Sık (Eritema marginatum)	Nadir (halsizlik, morarma)
Bir atakta birden fazla bölge	Sık	Sık değil
Atakların arasındaki süre	Genel olarak kısa	Oldukça uzun
Atak sayısı	Değişken	Daha az
Penetrans	Genelde yüksek, Asemptomatik taşıyıcılar seyrek	Genelde düşük, Asemptomatik taşıyıcılar (genelde erkekler)

*: Tablo 31. kaynaktan uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Giavina-Bianchi P, Arruda L K, Aun M V, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. CLINICS 2018;73:e310.
2. Longhurst H J, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. British Journal of Hospital Medicine, July 2019, Vol 80, No 7.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.
4. Bygum A, Caballero T, Grumach A S, et al. Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey. Clin Transl Allergy (2019) 9:37.
5. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. : on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 69 (2014) 602-616, 2014.
6. Aytekin E S, Çağdaş D, Tan C, et al. Characteristics of patients with C1 esterase inhibitor deficiency: a single center study. Eur Ann All. Clin immunol. 2021, Vol 53, n.2, 75-79.
7. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical and Laboratory Characteristics That Differentiate Hereditary Angioedema in 72 Patients with Angioedema. Allergology International. 2014;63:595-602.
8. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267-74.
9. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. (2019) 15:72.
10. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. Orphanet J Rare Dis (2020) 15:289.
11. Bork K, Gül D, Hardt J, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. The American journal of medicine. 2007;120(11):987-92.
12. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy. 2017;72(2):320-4.
13. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy. 2018;73(2):442-50.

14. Belbézier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy*. 2018;73(11):2237-9.
15. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy*. 2018;73(11):2244-7.
16. Bork K, Wulff K, M hl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;148(4):1041-8.
17. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. *Allergology International*. 2012;61:559-562.
18. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575–1596.
19. Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal* 2012; 5:182–199.
20. Bonner N, Abetz-Webb L, Renault L, et al. Icatibant Outcome Survey (IOS) International Executive Committee and the Hereditary Angioedema Association (HAEA) Medical Advisory Board. Development and content validity testing of a patient-reported outcomes questionnaire for the assessment of hereditary angioedema in observational studies. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jul 1;13:92.
21. Kemp J. G, Craig T. J. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: A literature review. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2009, Volume 30, Number 5, September/October, pp. 493-499.
22. Henao M P, Kraschnewski J L, Kelbel T, et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12 701–711.
23. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 267-274.
24. Hartopp A, Moran P, King W. Sudden-onset trismus after respiratory arrest in a patient with an acute exacerbation of hereditary angioedema. *European Journal of Anaesthesiology*: September 2018 - Volume 35 - Issue 9 - p 710-711.
25. Chung J, Kim M. Migraine-like Headache in a Patient with Complement 1 Inhibitor Deficient Hereditary Angioedema. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 104-106.
26. Perego F, De Maria B, Bova M, et al. Analysis of Heart-Rate Variability during Angioedema Attacks in Patients with Hereditary C1-Inhibitor Deficiency. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 12;18(6):2900.
27. Ando T, Torii R, Kazuta T, et al. Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness. *Intern Med*. 2019 Jul 1;58(13):1961-1963.

28. Venditto C, Jager Z, LoGiudice J, et al. Pediatric Hereditary Angioedema as a Cause of Acute Compartment Syndrome of the Hand and Forearm: A Case Report. Hand (N Y). 2017 May;12(3):NP46-NP50.
29. Akyuz M, Kaya C, Akdogan M F. A rare cause of recurrent priapism: hereditary angioedema. Andrologia. 2015 Jun;47(5):600-2.
30. Grivcheva-Panovska V, Giannetti B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020 Aug 22;4(5):595-600.
31. Zuraw B, Bork K, Binkley K. E, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. All.Asth.Proc. 2012, 33:S145-156.

8. Herediter anjioödemde atak tetikleyicileri

1. Atak tetikleyicileri ve özellikleri

- Çevresel etkenler, akut atakların ortaya çıkmasını tetikleyebilir. Bilinen tetikleyiciler arasında yer alan emosyonel stres, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar atağın başlatıcı etkeni olarak rol alırlar (1-3). Günlük sosyal aktiviteler veya dış tedavisi, tıbbi ya da cerrahi işlemlere bağlı ortaya çıkan fiziksel travmalar, atağı başlatabilir. Bu sayılan etkenlerin yanı sıra emosyonel stres, yorgunluk, ateşli bir hastalık geçirme, *Helicobakter pylori* enfeksiyonu ve menstrüasyon da atağı ortaya çıkarttığı bilinen diğer durumlar arasındadır (1,2).
- Bir tetikleyici etken her zaman aynı şekilde atağı başlatıcı etki göstermeyebilir. Etkenin tetikleyici niteliği aynı hastada bile zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Ayrıca anjioödem atakları herhangi bir bilinen tetikleyici olmaksızın da gelişebilir (1,4).
- Çocuklar ve adölesanlarda da durum, erişkinlere benzemektedir. Başlıca enfeksiyonlar ve fiziksel travmalar, çocuklardaki en sık tetikleyiciler olarak karşımıza çıkmaktadır (5)

2. Atak tetikleyicilerinin önlenmesi

- HAÖ'lü hastanın takibinde tetikleyici etkenlerin açık bir şekilde ortaya konulması ve olabildiğince bu durumlardan ya da etkenlerden kaçınılması önemli bir yer tutar.
- Atak etkenlerinin pek çoğu, hastalar tarafından sıklıkla öngörülmecek nitelikte olabilir (5). Bu nedenle hastalar hayat kaliteleri ve günlük faaliyetleri bozulmayacak şekilde bilgilendirilmeli, önlem almaları yönünde eğitilmelidir (2,6-8) (Bakınız Bölüm 23. Herediter Anjioödemde Hasta ve Aile Eğitimi bölümü) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri: kuvvetli pozitif)**.

2.1. Enfeksiyonların atağı tetiklemesini önleme

- Lokal bir alanda enfeksiyon patojenlerinin yerleşiminin ödem gelişimine neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu görüşe göre; viral-bakteriyel enfeksiyonların plazma kontakt sistemini uyararak bradikinin salınımına ve böylece anjioödem atağına neden oldukları ileri sürülmektedir (9-11). Bu bağlamda, kayda değer etkenlerden birisi olan üst yolunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) riskini azaltmak için influenza aşısı yapılması **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri: zayıf pozitif)** ve kronik dış-dişeti enflamasyonunu önlemek, cerrahi müdahale (dış çekimi gibi) gerektirecek düzeydeki tedavi yöntemlerinin ihtiyacını azaltmak için düzenli dış hekimi kontrolü **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri: kuvvetli pozitif)** atak sıklığını azaltmak adına akılda tutulmalıdır (12,1). Çocuk hastalarda da yaş gruplarına uygun zorunlu aşılama takvimlerine uyulması da **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri: kuvvetli pozitif)** olası enfeksiyonlardan korunma yöntemi olarak önemlidir (2).

2.2. İlaçların atağı tetiklemesini önleme

- Atak tetikleyicileri olarak bazı ilaçlar ve replasman tedavisinde kullanılan hormonlar da tanımlanmıştır. Bunlar arasında ACEİ'leri daha çok erişkin hastalarda ön planda iken oral kontraseptifler gibi östrojen içeren ilaçlar da erişkin hastaların yanı sıra çocuk hastalarda da tetikleyici etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Herhangi bir tıbbi gereklilik durumunda, östrojen içeren ilaçların kullanımına kâr/zarar dengesi gözetilerek karar verilmeli, hastayı HAÖ nedeniyle takip eden hekim de bu süreci yöneten ekibe dâhil edilmelidir (2). Doğum kontrol hapları veya hormon replasman tedavisi gibi ekzojen östrojen içeren tedaviler atakları tetikleyebileceği için HAÖ hastalarında kullanılması önerilmemelidir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri: kuvvetli negatif)**. Mutlak endikasyonu varsa HAÖ tedavisini yöneten merkeze danışılmalıdır.
- ACEİ'leri HAÖ atağını tetikleyebilir. Bu nedenle ACE inhibitörü ilaçların tercih edilmemesi gerektiği hasta ve ailesine anlatılmalıdır (2). ACEİ'leri kullanılmamalıdır. **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli negatif)**.
- ACEİ'leri gibi bradikinin artışına yol açan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ve neprilizin inhibitörlerini içeren ilaçların da anjiyödeme neden olabilecekleri akılda tutulmalıdır (13,14).
- Menstrüasyon, ovulasyon, gebelik ve östrojen içeren ilaç kullanımı gibi durumlar çoğu kadın hasta tarafından en sık atak tetikleyicileri olarak tanımlanmaktadır (15). Bununla birlikte, kadınların yaklaşık üçte biri menapoz süreci veya sonrasında atak geçirirler (15). Kadın hastalarda endojen üretilen östrojen hormonu da atakların erkek olgulara göre daha şiddetli ortaya çıkmasına neden olabilir (2). Kadın hastalarda hormonal kontrasepsiyon için progesteron ilaçların kullanımı tercih edilebilir (2,16) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri: kuvvetli pozitif)**.

2.3. Gebelik döneminde atak tetikleyicilerinin önlenmesi

- Gebeliğin atak sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi oldukça değişken olup, aynı kişideki farklı gebeliklerde bile farklılıklar gösterebilmektedir (15).
- Önceki gebeliklerde ortaya çıkan atak sıklığı sonraki gebeliklerdeki ataklara dair kısmen fikir yürütmemize izin verebilir (17,18).
- Gebelik esnasında uterusun gerilmesi, fetusun hareketleri nedeniyle abdomen bölgesi gebelerdeki en sık tanımlanmış atak bölgesidir (17,19). Bu karın ağrısı atakları, doğum sürecindeki ağrılarla karıştırılmamalıdır. Özellikle HAÖ tedavisine rağmen devam eden karın ağrısının varlığında hastaların kadın doğum uzmanlarına bir an önce başvurmaları önemlidir (19). Doğum öncesinde, kadın doğum hastalıkları uzmanı, anestezi uzmanı ve immünoloji ve allerji hastalıkları uzmanı tetikleyici etkenler ve önlemleri konusunu birlikte değerlendirmelidir (8) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri: kuvvetli pozitif)**.

2.4. Doğum eyleminde atak tetiklerinin önlenmesi

- Fiziksel travma ve stres önemli birer atak tetikleyicisi olsa da az sayıda gebede doğum süreci ve doğum eyleminde anjioödem gelişmektedir (2). Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen doğum eyleminde rutin olarak işlem öncesi profilaksi zorunlu olmamakla birlikte, olası bir atak gelişimine karşın acil durumda kullanılmak üzere atak tedavisi ilaçları hazırda tutulmalıdır (2) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri: kuvvetli pozitif).**
- Vajinal yolla doğum esnasında atak sıklığının belirgin bir artış göstermediği, bununla birlikte bazı hastalarda doğum sonrasında vulvada anjioödem geliştiği bilinmektedir (15,20,21). Bu bağlamda herhangi bir komplikasyon olmasa bile vajinal doğum yapmış hastalar doğum sonrası en az 72 saat gözlenmelidir (2) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri: kuvvetli pozitif).**

3. Emzirme döneminde atak tetikleyicileri

- Prolaktinin artan seviyelerine bağlı olarak emzirme döneminde emzirme eylemi, özellikle yüz ve abdominal bölgedeki atak sıklığında artışa neden olabilir (17).

KAYNAKLAR

1. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, et al: IOS Study Group. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383-386.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10.
3. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379:474-481.
4. Bernstein JA. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:408-412
5. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 28;9:44.
6. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1-INH deficiency. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):300-313.
7. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458-67
8. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAE A medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.e3.
9. Taylor SL, Wahl-Jensen V, Copeland AM, et al. Endothelial cell permeability during hantavirus infection involves factor XII-dependent increased activation of the kallikrein- kinin system. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003470.
10. Gershon ES, Sutherland MR, Lollar P, et al. Involvement of the contact phase and intrinsic pathway in herpes simplex virüs initiated plasma coagulation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1037-1043.
11. Mattsson E, Herwald H, Cramer H, et al. Staphylococcus aureus induces release of bradykinin in human plasma. *Infect Immun*. 2001;69:3877-3882
12. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: An observational study. *PLoS One*. 2020 Mar 12;15(3):e0230128.
13. Cassano N, Nettis E, Di Leo E et al. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clin Mol Allergy* 2021;19(1):24.
14. Campbell DJ. Neprilysin inhibitors and bradykinin. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:257.
15. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:484.e1-4
16. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and

- obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):308-20.
- 17.** Czaller I, Visy B, Csuka D, et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;152:44-49
- 18.** González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1-INHibitor Deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):161-7.
- 19.** Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1-INHibitor concentrate. Am J Obstet Gynecol 2010;203:131.e1-7
- 20.** Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. Womens Health (Lond) 2016;12:351-61.
- 21.** Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, et al. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. Int J Womens Health 2014; 6:839-48.

9.Herediter anjioödem ve hormonlar

1. Giriş

HAÖ ataklarının tetikleyicileri arasında; hormonal değişiklikler, ekzojen östrojen maruziyeti ve oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı yer alır (1-3). HAÖ'lü hastalarda çeşitli hormon veya anti-hormon tedavilerin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi, hasta yönetimi açısından önemlidir (1-3). Bunun yanında atenüe androjenler, C1-INH HAÖ'de uzun süreli profilaksi (USP) tedavisinde ikincil basamak ajanlar olarak kullanılmaktadır (2, 3).

2. Cinsiyet hormonlarının HAÖ patofizyolojisindeki rolü

HAÖ'de kadın cinsiyet hormonlarının gösterdiği klinik etkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle kallikrein kinin sistemi ile ilgili çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (1,4).

2.1.Östrojen

Kallikrein kinin sistemi; çoğu androjen ve östrojen olmak üzere steroidler tarafından etkilenmektedir. Östrojenlerin etkilerinin genlerde bulunan östrojene duyarlı element (ERE) denilen özel transkripsiyon aktivasyon bölgeleriyle düzenlendiği düşünülmektedir (5).

Östrojen; FXII, bradikinin ve kallikrein transkripsiyonlarını arttırarak kan seviyelerini yükseltir (4,6,7). Östradiol, B2R'nin sayı ve fonksiyonunu arttırır (1,8,9). Ayrıca vasküler geçirgenliği arttıran NO salınımı için de güçlü bir düzenleyicidir (10). Östradiol, ACE ile etkileşime girerek bradikinin yıkımını azaltır. ACE aktivitesi azalırken bradikinin seviyeleri artar (11).

2.2.Progesteron

FXII düzeylerini değiştirmemekte ancak kallikrein tamamlayıcı DNA (cDNA) düzeylerini yükseltmektedir (3, 4). Progesteron/progestinlerin doku kallikreini üzerine düzenleyici etkileri gösterilmiştir (12).

2.3.Androjenler

Androjenler, doku kallikreini üzerine güçlü düzenleyici etkisi gösterilmiş olsa da plazma kallikreini üzerine etkileri hakkında veri yoktur (1). C1-INH geninin promotor bölgesinde bir ARE (androjene duyarlı element) bulunmakta olup, androjenlerin C1-INH seviyesini yükseltici etkisinden sorumlu tutulmaktadır. C1-INH HAÖ hastalarında atenüe androjenlerin bu nedenle etkili olduğu düşünülmektedir. Oral kullanım, etkinlik ve düşük maliyet atenüe androjenlerin başlıca avantajlarıdır. Kadın hastalarda; kilo alımı, virilizasyon, akne ve menstrüel düzensizlikler gibi yan etkilere sahiptir (13).

2.4.Prolaktin

Siçanlarda, östrojenlerin hem doğrudan hem de prolaktin salınımı yoluyla plazma FXII titresini arttırdığı ve prolaktinin östrojenden bağımsız mekanizmalar yoluyla da FXII titresini arttırabileceği gösterilmiştir. Hipofizektomi, FXII seviyesinde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Hipofizektomi ve ooferektomi uygulanmış hayvanlarda, östradiol ve prolaktin uygulaması FXII titresinde dramatik bir artış sağlamıştır (14).

3. Kadın HAÖ hastalarında cinsiyet hormonlarının etkisi

HAÖ atak sıklığı kadınlarda, erkeklerden daha fazladır (15). Kadın cinsiyet hormonlarının HAÖ'nün başlamasında ve atak sıklığında önemli rol oynadığı bilinmektedir (4). Kadınlar, genellikle erkeklerden daha şiddetli HAÖ semptomlarına sahiptir ve ataklar daha sık hastaneye yatış gerektirir (4). Gebelik ve ekzojen östrojen içeren tedavilere bağlı olarak; östrojene artan maruziyet, normal C1-INH HAÖ hastalarının çoğunda hastalığın şiddetini artırır (4,16-19). HAÖ'nün kadın cinsiyet hormonlarının düzeylerinin dalgalanmasından etkilendiği bilinmektedir. Kadın hastalarda çocukluk, puberte, menstrüasyon dönemi, gebelik, menapoz gibi farklı yaşam evrelerine göre, HAÖ semptomlarının sıklığında farklılıklar ortaya çıkmaktadır (4).

3.1.Puberte

HAÖ'sü olan 150 kadının katıldığı bir ankette; %62'si hastalığın pubertede, % 80'i kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında kötüleştiğini bildirmiştir (4). Menstrüasyon ve ovulasyonun da HAÖ ataklarını tetiklediği ve progesteron içeren ilaçların kullanımının atakların sıklığını azalttığı gözlenmiştir (4).

3.2.Emzirme

Emzirme; yüksek prolaktin seviyelerine bağlı, artmış HAÖ atak sıklığı ile ilişkili olabilir. Emzirmenin kesilmesi atakların sıklığını azaltabilir (20). Rehberler, emziren kadınlarda HAÖ' nün acil veya profilaktik tedavisi için pdC1-INH'yi önermektedir (21).

3.3.Menopoz

Menopoz sırasında östrojen içeren HRT başlamasının HAÖ'yü şiddetlendirdiği saptanmıştır (4). HAÖ'lü kadınlarla yapılan bir ankette, menopoz sırasında; %32'si semptomlarda kötüleşme, %13'ü iyileşme ve %55'i hiçbir değişiklik olmadığını bildirmiştir (4). Östrojen replasman tedavisi (fito-östrojenler dahil), HAÖ'lü kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır (3).

HAÖ'lü kadın hastaların optimal yönetimi, HAÖ tedavi eden doktorlar ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hekimler arasında yakın işbirliği gerektirir.

4.Herediter anjioödemli hastada kontrasepsiyon

Genel olarak HAÖ'lü kadın hastalarda östrojenlerden kaçınılmalıdır. Bariyer yöntemler, rahim içi araçlar ve progestinler tercih edilmelidir. Hormonal kontrasepsiyon için ilk

seçenek olarak bir progestin kullanmak uygundur (3) (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, neri: Kuvvetli pozitif**) . Hormonal kontrasepsiyon için kullanılan progestinlerin normal C1-INH HA’de atakları azalttığı gösterilmiştir (4). Doğum kontrol hapları veya hormon replasman tedavisi gibi ekzojen östrojen içeren tedaviler, HA hastalarında kullanılmamalıdır (**Kanıt kalitesi: Çok dk, öneri: kuvvetli negatif**).

6.Herediter anjiodem hastasında meme kanseri tedavisi

Meme kanseri adjuvan tedavisi olarak premenopozal kadınlarda standart hormonoterapi, tamoksifendir. Tamoksifenin, endojen östrojen seviyesini artırması nedeni ile HA’nn alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (3).

KAYNAKLAR

1. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, et al. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106080.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;00:1–30.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAE A MedicalAdvisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:132-50.
4. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484
5. Nadal A, Díaz M, Valverde MA. The estrogen trinity: Membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci*. 2001;16(6):251-55.
6. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1404-09.
7. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause*. 2001;8(3):210-15.
8. Lawrence MG, Lai J, Clements JA. Kallikreins on steroids: Structure, function and hormonal regulation of prostate-specific antigen and the extended kallikrein locus. *Endocrine Reviews*. 2010;31(4):407-46.
9. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Cytokine and estrogen stimulation of endothelial cells augments activation of the prekallikrein-high molecular weight kininogen complex: Implications for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):170-76.
10. Tarhouni K, Guihot AL, Vessieres E, et al. Estrogens are needed for the improvement in endothelium-mediated dilation induced by a chronic increase in bloodflow in rat mesenteric arteries. *Vascul Pharmacol*. 2016;80:35-42.
11. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effects of hormone replacement therapy on serum angiotensin-converting enzyme activity and plasma bradykinin in

- postmenopausal women according to angiotensin-converting enzyme-genotype. *Hypertens Res.* 2003;26(1):53-58.
- 12.** La Corte ALC, Carter AM, Turner AJ, et al. The bradykinin-degrading aminopeptidase P is increased in women taking the oral contraceptive pill. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2008;9(4):221-25.
- 13.** Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:153-161.
- 14.** Gordon EM, Douglas JG, Ratnoff OD, et al. The influence of estrogen and prolactin on Hageman factor (factor XII) titer in ovariectomized and hypophysectomized rats. *Blood.* 1985;66(3):602-05.
- 15.** Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med.* 2006;119:267-74.
- 16.** Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Women's Health.* 2016;12(3):351-61.
- 17.** Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129-34.
- 18.** Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy and Asthma Proceedings* 2012;33 Suppl 1:145-56.
- 19.** Soltanifar D, Afzal S, Harrison S, et al. Caes are andelivery in a parturient with type III hereditary angioedema. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2014;23(4):398-99.
- 20.** Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20.
- 21.** Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. Clinical and Experimental Immunology C 1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-94.

10. Herediter anjioödem genetik tanı ve aile taraması

1. C1-INH HAÖ Genetiği

11. kromozom üzerinde yer alan ve bir serin proteaz inhibitörü olan C1-INH'yi kodlayan SERPING1 geni 8 ekzondan oluşmaktadır. C-INH proteini, yüksek oranda glikozile olmuş bir proteindir ve glikozilasyon bölgesi proteinin amino (N) terminalinde yer alan yaklaşık 100 aminoasitlik bir bölgesini kapsamaktadır. Tip I C1-INH HAÖ'ye yol açan mutasyonlar, SERPING1'in tamamına dağılmış iken; Tip II C1-INH HAÖ mutasyonları ise protein reaktif merkezi etrafında haritalanmıştır (1). Mutasyonlar ekzon 8, 5 ve 6'da yoğunlaşmışken, N terminalinde ise daha az sıklıkla varyasyonlara rastlanmaktadır. Esas olarak reaktif merkezi ve iki yanında yer alan bağlantı bölgelerini kodlayan ekzon 8'de bulunan tek amino asit değişimleri daha az yaygın olan ve klinik olarak tip I C1-INH HAÖ'den ayırt edilemeyen tip II C1-INH HAÖ'e yol açmaktadır. Bu mutasyonların çoğunluğunu Arg444 kalıntısında bulunan mutasyonlar oluşturmaktadır. Bunun dışında tip II C1-INH HAÖ'ye neden olan sadece bir mutasyon, Lys251/Lys273 delesyonu, reaktif merkez bölgesi dışında yer almaktadır ve potansiyel yeni bir glikozilasyon bölgesi oluşturmaktadır (2). Tüm bu mutasyonlar, düşük C1-INH fonksiyonu olan işlevsiz bir C1-INH proteininin üretimi ile sonuçlanmasına rağmen antijenik C1-INH seviyeleri normal bulunmuştur (3).

Şimdiye kadar C1-INH HAÖ ile ilgili toplam 748 farklı SERPING1 varyantı rapor edilmiştir. Bunlar sıklık sırasına göre kısa delesyonlar, duplikasyonlar ve indel mutasyonlar (%36,2), aminoasit değişimine neden olan yanlış anlamlı (missens) (%32,1) mutasyonlar, splayz defektleri (%13,6), stop kodonu oluşumuna neden olan anlamsız (nonsens) mutasyonlar (%9), büyük delesyon ve duplikasyonlar (%8,2) ve az sayıda 5' UTR ve 3' UTR dizilerini etkileyen varyantlar (%0,9) olarak sıralanmaktadır (4). Yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde intron 1 ve intron 6'da ekzon/intron birleşme bölgelerinden uzakta yer alan patojenik etkili, derin intron varyantı olarak adlandırılan iki yeni SERPING1 varyantı belirlenmiştir (5, 6).

Büyük çoğunluğu heterozigot varyantlar (729) olarak tanımlanmasına rağmen 10 probandda homozigot varyantlar ve bileşik heterozigot varyantlar tanımlanmıştır. Ayrıca de novo vakalar ve gonadal mozaizm gösteren heterozigot varyantlar da rapor edilmiştir (4).

Otozomal dominant olarak kalıtılmasına rağmen heterozigot vakalarda plazmadaki C1-INH seviyelerinin normalin %50'si kadar olması beklenirken, bu hastalarda C1-INH plazma seviyeleri %5-30 arasında tespit edilmektedir (7). Bu tutarsızlığın enzimin artan katabolik hızından ve/veya eşlik eden normal C1-INH alelinin sentez hızında azalmaya neden olan başka bir mutasyonun varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

Hastalığın başlangıç yaşı, atakların başlangıcı, sıklığı ve tetikleyicileri, ödem şiddeti ve lokalizasyonu, prodromal belirti ve semptomlar, uzun süreli tedaviye duyulan ihtiyaç gibi hastalıkla ilişkili çeşitli parametreler, aynı mutasyonu taşıyan aynı ailenin bireyleri arasında bile geniş ölçüde değişmektedir. (9, 10). Bazı hastalar sık, yaşamı tehdit eden

ataklar geçirirken, diğeri hafif bir hastalık seyri yaşamakta, SERPING1 mutasyonu taşıyıcılarının %14 kadarı semptomsuz kalabilmektedir (11).

Farklı mutasyon türleri ve klinik fenotip arasındaki korelasyon oldukça tartışmalıdır. Bununla birlikte sadece tek bir amino asidin değişmesine neden olan missens mutasyonlar taşıyan hastaların daha az şiddetli bir klinik fenotip sergilediği belirlenmiştir (12). Örneğin Speletas ve ark., 4 farklı Avrupa ülkesinden 265 C1-İNH HAÖ hastasını inceledikleri araştırmalarında SERPING1 geninde missens mutasyonları taşıyan hastalarda, diğeri tip SERPING1 mutasyonlarına sahip olanlarla kıyaslandığında, 10 yaşından önce C1-İNH HAÖ ataklarının ortaya çıkma olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir (13).

C1-İNH HAÖ'nün aile içi heterojenliği, SERPING1 polimorfizmleri ve/veya hastalığın patogeneğinde yer alan diğeri proteinleri kodlayan genlerdeki değişikliklerin etkisini araştırmayı amaçlayan ileri çalışmaların gerçekleştirilmesine neden olmuştur. Ancak bu çalışmalarda araştırılmış olan SERPING1'de sık görülen polimorfizmlerin, 3 veya 4 kopya C4B geni taşımanın veya bradikinin reseptörleri BR1 ve BR2'deki bazı varyantların hastalık şiddeti ile olan ilişkisi tam olarak doğrulanamamıştır (14-18).

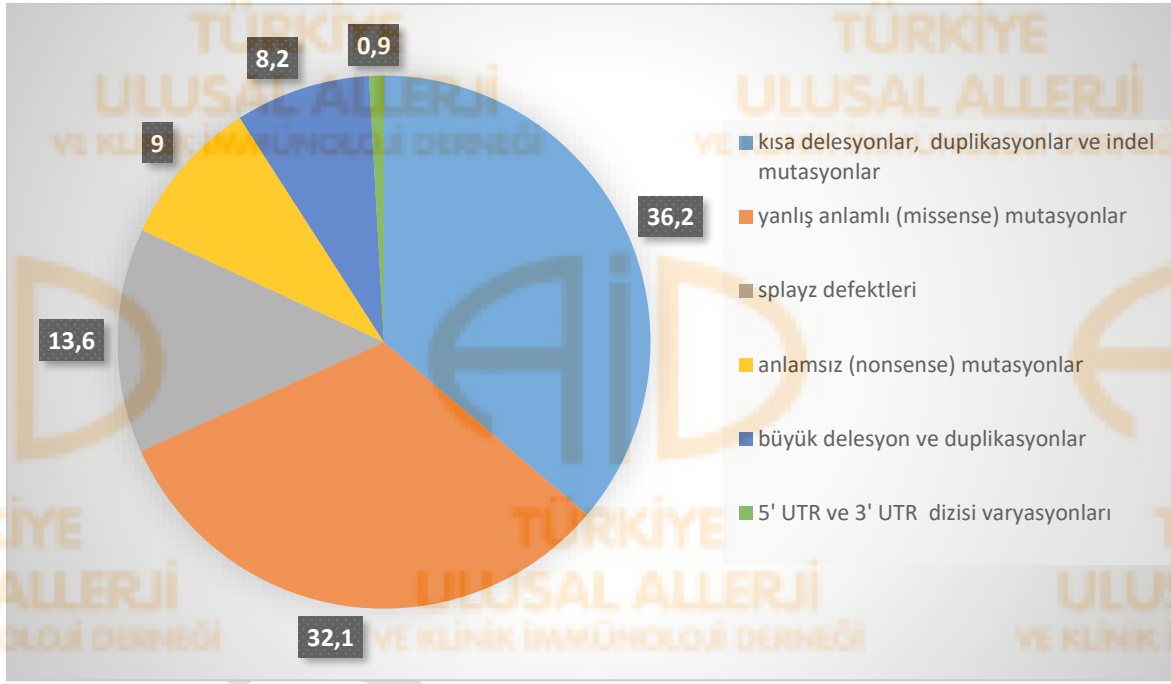
Ancak yakın zamanda Bors ve ark., hastalığın şiddeti ile F12-46C/T polimorfizmi (c.-4C/T, rs1801020) arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, SERPING1 mutasyonlarının türünden bağımsız olarak F12-46C/T polimorfizmini taşıma ile hastalığın başlangıcında 7 yıllık bir gecikme ile ve uzun süreli tedavi ihtiyacı ile ilişkili ters ancak güçlü bir korelasyon bulunmuştur (12). Daha sonra Speletas ve ark. 113 akraba olmayan Avrupalı aileden 258 C1-İNH HAÖ hastasını analiz ederek bu sonucu doğrulamıştır (19). Burada olduğu gibi başka bir lokustaki bir geninin ifadesini değiştirerek genetik bir hastalığa neden olan genlere hastalık modifiye edici gen denilmektedir. Buna göre F12-46C/T polimorfizmi, SERPING1 mutasyonunun neden olduğu hastalık fenotipini değiştirmektedir.

Ülkemizde de C1-İNH HAÖ ile ilişkili çeşitli genetik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. C1-İNH HAÖ genetiği ile ilgili Büyüköztürk S ve arkadaşları tarafından yayınlanan ilk çalışmada bir ailede C1-İNH geni promotör bölgesinde yer alan ve otozomal resesif geçiş gösteren yeni bir homozigot mutasyon (c.-101A→G) tanımlanmıştır (20). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli ilk pilot çalışmada (The Turkish Hereditary Angioedema Pilot Study: TURHAPS çalışmasında) akraba olmayan 60 aileden 70 birey çalışmaya dahil edilmiş, bunlardan randomize olarak seçilmiş 10 kişide SERPING1 geninde genetik analiz gerçekleştirilmiştir (21). Bu çalışmada yer alan 10 hastada 5'i daha önceden tanımlanmış ve 5'i yeni tanımlanmış olan mutasyonların varlığı belirlenmiştir. Yeni tanımlanan mutasyonlar; homozigot c.-161A → G değişimi, başlatma kodonu değişimine neden olan heterozigot c.A→T (ATG →GTG) değişimi, intron 7'de insersiyon mutasyonu (heterozigot IVS7-13G → A), ekzon 8'de stop kodonu oluşumuna neden heterozigot c.C1330T mutasyonu (p.Q444X) ve ekzon 8'de 9-bp delesyon (c.1230_1238 del) olarak bildirilmiştir (21). Özkars ve ark. 2019 yılında gerçekleştirmiş olduğu çalışmada bir aileye ait 5 kuşaktan toplanan 60 kişiden 9 kişiye biyokimyasal olarak tip I C1-İNH HAÖ tanısı konulmuş ve mutasyon analizi sonucunda bu bireylerde daha önce literatürde tanımlanmış olan ve prematüre stop kodonu

oluşumuna neden olan c. 601 A→T mutasyonu heterozigot olarak belirlenmiştir (22). Özkars ve ark. bir diğer çalışmada ise iki köyden 124 kişiyi taramış, biyokimyasal analizler sonucunda 35 Tip I C1-İNH HAÖ ve 7 Tip II C1-İNH HAÖ hastasını teşhis etmişlerdir. 3 Tip I C1-İNH HAÖ hastasında gerçekleştirilen analizler sonucunda protein yapısında p.Gly345Trp değişimine neden olan 1033G→T mutasyonu heterozigot olarak bulunurken, 2 Tip II C1-İNH HAÖ hastasında gerçekleştirilen analizlerde ise mutasyon bulunamamıştır (23). Gökmen ve ark. ise 47 aileden 61 tedavi edilmemiş C1-İNH HAÖ hastasında biyokimyasal analizler ve sekans ve multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) teknikleri kullanarak genetik analizler gerçekleştirmişlerdir. Genetik analiz sonucunda hastalarda 15'i yeni tanımlanmış olan toplam 35 farklı mutasyon bulunmuştur (24). Delesyon veya büyük delesyon taşıyan bireylerde C1-İNH fonksiyonunun en düşük olduğu ve düşük C1-İNH fonksiyonunun hastalık şiddeti ve yıllık atak sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gökmen ve ark bir diğer çalışmasında ise akraba evliliği olan birbirinden bağımsız iki ailede hastalığın otozomal resesif kalıtımı ile seyreden homozigot olarak bulunan iki yeni SERPING1 varyantını (S438F ve I379T) fonksiyonel olarak karakterize etmişlerdir (25). Aytekin ve arkadaşları ise 13'ü aynı aileden 15 Tip I C1-İNH HAÖ hastasını karakterize ettikleri çalışmada 13 hastayı içeren ailede daha önce tanımlanmış olan ve ekzon 8'de stop kodonu oluşumu ile sonuçlanan c.1450 C →T (p.Gln484Ter) mutasyonunu ve bir diğer aileye ait indeks vakada ise ekzon 2'de yeni tanımlanmış olan p.Ala2Val değişimine neden olan c.5C→T mutasyonunu belirlemişlerdir (26).

SERPING1'in ökaryotik genomdaki en hızlı evrimleşen bölgeler olarak kabul edilen sentromere yakınlığı, yüksek mutasyon oranının ana nedeni olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yüksek mutasyon oranının bir nedeninin de SERPING1 geni içinde tekrarlayan DNA elementlerinin yüksek insidansıdır.

Genin 7 intronu, 17 Alu tekrar dizisi içerir ve bu bölgeler genin kısmi delesyonu veya duplikasyonuna sebep olabilecek olan homolog olmayan rekombinasyon için "hotspot" bölgelerdir. Özellikle intron 4 ve 6' da yer alan Alu tekrarları kümesi, SERPING1'in genetik kararsızlığının ana nedeni olarak düşünülmektedir (27). SERPING1 geninin yüksek mutasyon oranına neden olan bir diğer yapısal özelliği de CpG bölgelerinin sıklığıdır. Alu elementleri gibi, CpG bölgeleri de spontan deaminasyona eğilimli oldukları için mutasyonlar için hotspot noktaları temsil ederler. C1-İNH'nin reaktif merkezinde yer alan arjinini (CGC) kodlayan kodon 444(466)'nın ilk iki pozisyonunda yer alan CpG dinükleotidi aminoasit değişimleri için bir hedef gibi görünmektedir (28).



Şekil 1. SERPING1 geninde tanımlanan mutasyonların dağılımı (4)

2.Normal C1-INH HAÖ Genetiği

C1-INH düzeylerinin normal olduğu bu grupta ilk mutasyon 2006 yılında çalışılan 20 Alman ailenin 6'sında belirlenmiş olan Faktör XII geni 9. ekzonunda yer alan iki missens (p.Thr328Lys ve p.Thr328Arg) mutasyondur (29).

2011'de Türkiye kökenli bir ailenin 3 üyesinde FXII geninin 9. ekzonunda yeni bir mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyon ekzon 9'da c.971A'da (p.Lys324 kodonu) başlayan ve intron 9'un ilk 24 bazını içeren 72 baz çiftinin delesyonu (c.971_1018124del72) şeklindedir. Bu mutasyon proteinin prolince zengin bölgesinde yer almaktadır ve delesyon sonucunda protein yapısındaki 315 ile 368. aminoasitler kaybolmaktadır (30). Ancak delesyonun intronun ucunda yer alan splayz dizisini de yok etmesi nedeni ile intronun bir kısmı da mRNA yapısına katılarak proteine dönüştürüldüğü için bu gen ürünü 27 yeni aminoasit içermektedir. Bu ilave dizilerin FXII'nin plazminojen tarafından aktive edilmek için yeni kesim bölgeleri içerdiği ve daha fazla FXII aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

2013 yılında tekrarlayan anjioödem ve normal C1-INH seviyesi olan 37 yaşındaki Macar bir kadında yine FXII geni ekzon 9'da 18 bazlık bir dizinin tekrarını içeren bir duplikasyon (c.892_909dup) belirlenmiştir (31).

FXII geninde gösterilmiş olan mutasyonların yer aldığı ekzon 9, proteinin yüksek oranda glikozile edilmiş bir bölgesini kodlar ve bu bölgedeki mutasyonlar aktive edilmiş Faktör XII'nin (Faktör XIIa) üretiminin artmasına neden olurlar (29-33). FXII, ekspresyonu östrojen tarafından arttırılabilen bir serin proteazdır. Aktif FXII molekülü plazmada yer

alan prekallikreini YMAK'dan bradikinin salınımından sorumlu bir enzim olan kallikreine dönüştürür. Bu da bradikinin seviyesinde artışa neden olmaktadır.

Normal C1-INH HAÖ hastalarının sadece %25'inde Faktör XII genindeki mutasyonlara rastlanmaktadır. FXII genindeki bir işlev kazancı mutasyonunun sonucu olarak ortaya çıkan bu hastalık grubu, HAÖ-FXII olarak adlandırılmıştır. Otozomal dominant olarak kalıtılmakta ancak eksik penetrasyon göstermektedir.

FXII genindeki mutasyonların hastaların sadece %25'inin patofizyolojisini açıklaması araştırmacıları yeni genler araştırmaya yönlendirmiş ve gelişen yeni teknolojiler sayesinde yeni nesil dizileme teknikleri kullanılarak özellikle de tüm ekzon dizileme tekniği ile son yıllarda normal C1-INH HAÖ ile ilişkili olduğu gösterilen 5 yeni gen tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Normal C1-INH HAÖ hastalarında belirlenmiş olan mutasyonlar

Gen	Mutasyon
FXII	T328K
	T328R
	c.971_1018 + 24del72
	c.892_909dup
PLG	K330E
ANGPT1	A119S
	A8V
	Q370H
KNG1	M379K
MYOF	R217S
HS3ST6	T144S

Plazminojen proteoliz ile aktive olan bir zimojendir ve aktive olduğunda plazmine ve anjiyostatine dönüşür. Bugüne kadar plazminojen eksikliği ile ilişkili olarak pek çok mutasyon tanımlanmış olsa da 2018 yılında birbirinden bağımsız olarak Bork ve ark ve Dewald ve ark. tüm ekzom dizileme yöntemi ile lizinin glutamik asite değişimine (Lys330Glu) neden olan bir plazminojen mutasyonunu normal C1-INH HAÖ'de tanımlamışlardır (34,35). Mutasyon, proteinin kringle 3 adı verilen bölgesinde değişikliğe yol açmaktadır ve mutant protein bradikinin üretiminin artmasına neden olmakta, bu da HAÖ ile sonuçlanmaktadır.

Bork ve ark. normal C1-INH HAÖ'li 4 aileden 14 hastada, Dewald ve ark. ise 3 aileden 18 hastada bu nadir varyantın varlığını tanımlamışlardır. Daha sonraları ise Fransız (3 aile), Alman (1 aile) Yunan (1 aile), Japon (2 aile), İspanyol (1 aile) ve Macar (1 aile) hastalarda da bu mutasyonun varlığı bildirilmiştir (36-40). Ülkemizde de 1 ailede bu mutasyon tespit edilmiştir (41).

Baffuno ve arkadaşlarının bir İtalyan ailenin 3 kuşaktan 12 kişiyi içeren normal C1-INH HAÖ hastalarında gerçekleştirdikleri tüm ekzom dizileme sonucunda ANGPT1 geninde Ala119Ser değişimi belirlenmiştir (42). Ayrıca hasta bireylerde heterozigot olarak tespit

edilen bu mutasyonun ANGPT1 proteininin plazma seviyelerini azalttığı ve multimerler oluşturma yeteneğini engellediği gösterilmiştir. ANGPT1 proteinindeki değişiklik, reseptörü olan TIE2'ye bağlanma yeteneğinde azalmaya yol açar. Sonuç olarak, ANGPT1'in bradikinin ve VEGF gibi damar kaçağına neden olan indükleyicilerin yarattığı endotel geçirgenliğinin artışına karşı koyma yeteneği azalmakta ve böylece anjioödem gelişmektedir (43).

Bork ve ark. 2019 yılında, büyük bir ailede, tüm ekzom dizileme ile KNG1 geninin 10. ekzonunda yer alan (c.1136 T > A) ve metiyonin-lizin değişimine (p.M379K) neden olan HAÖ ile ilişkili bir mutasyon tanımlamıştır (44). Pedigri analizi sonucunda 3 kuşaktan klinik HAÖ semptomları olan hastaların tamamında KNG1 mutasyonu heterozigot olarak bulunmuştur. Normal C1-INH HAÖ ile ilişkili diğer genlerde olduğu gibi mutasyon otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bu mutasyonun proteinin bradikinin gibi kininler tarafından kesilme bölgesinde yer aldığı belirlenmiştir. Ancak bu mutasyon FXII, PLG veya ANGPT1 genlerinde herhangi bir spesifik mutasyon içermeyen 38 indeks normal C1-INH HAÖ hastasından hiçbirinde tespit edilememiştir (44).

Yakın zamanda anjioödem semptomları olan 3 kadından oluşan İtalyan bir ailede myoferlin geninde 217. pozisyonda yer alan arjinin aminoasitinin serin aminoasitine dönüşümü ile sonuçlanan HAÖ ile ilişkili genetik bir varyant tanımlanmıştır (45). Endotel hücrelerinin plazma membranında yer alan tip II integral protein olan myoferlinin VEGFR2'nin degradasyonunu engelleyerek regülasyonunda görev aldığı ve bu yolla VEGF sinyal yolağının aktivasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir. Protein modellemesine göre MYOF-Arg217Ser değişiminin VEGF sinyal yolağında yer alan myoferlin proteininin işlevinde artışa sebep olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalardaki semptomların sadece yüz, dudaklar ve ağız mukozası ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (45). Son olarak Bork ve ark. normal C1-INH HAÖ hastası olan ve FXII, PLG, ANGPT1, KNG1 ve MYOF genlerinde daha önceden gösterilmiş olan mutasyonları taşımayan bir aileye ait farklı jenerasyonlardan 4 kişide gerçekleştirmiş oldukları tüm ekzom dizileme yöntemi ile heparan sülfat (HS)-glucozamin 3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) geninde treonin-serin değişimine neden olan (p.Thr144Ser) mutasyonu tespit etmişlerdir (46). Bu mutasyonun muhtemelen 3-OST-6 proteininin aktif merkezini stabilize eden beta plakalarının etkileşimlerini değiştirdiği ve mutant 3-OST-6 proteininin heparan sülfatın 3-OH pozisyonuna sülfat gruplarının transferini sağlayamadığı için heparan sülfat biyosentezinin tamamlanamadığını öne sürmüşlerdir.

Bugüne kadar tanımlanmış normal C1-INH HAÖ'ye özgü mutasyonlar Tablo 1' de özetlenmiştir. Bu mutasyonlarının çoğu, fibrinolitik ve kallikrein-kinin sistemini farklı seviyelerde etkileyen mutasyonlardır ve B2R reseptörünün aktivasyonu yoluyla bradikinin aracılı vasküler sızıntıya ve anjioödem oluşumuna yol açarlar.

anjioödem tanısı için ilacın kesilmesinden sonra nüks eden, özellikle normal C1-INH seviyeleri olan vakalarda FXII, PLG ve ANGPT1 genotiplemesi düşünülmelidir. Bazı C1-INH eksikliği olan edinilmiş anjioödem vakalarında, özellikle C1q normal ve anti-C1-INH antikorları tespit edilemiyor ise SERPING1 genindeki mutasyonların dışlanması, teşhise yardımcı olacaktır.

Bu uzlaşi raporunun yayınlanmasından sonra bildirilmiş olması nedeni ile bu uzlaşi raporunda yer almayan myoferlin geni 217. pozisyonda yer alan Arg217Ser ve heparan sülfat (HS)-glukozamin 3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) geninde yer alan Thr144Ser varyantlarının da normal C1-INH HAÖ'li hastalarda genotiplenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, normal C1-INH HAÖ hastalarında FXII geni mutasyonu taşımayan bireylerde PLG geni K330E, ANGPT1 geni A119S, KNG1 geni M379K, MYOF geni R217S ve HS3ST6 geni T144S mutasyonlarının genotiplemesi yapılmalıdır **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

HAÖ'ye neden olan varyantların tespiti için de bazı uzlaşi maddeleri belirlenmiştir. Bunları özetleyecek olursak;

- 1.SERPING1 genotiplemesi, tüm ekzonik bölgeleri, 5' ve 3' UTR bölgelerini ve ekzon-intron sınırlarını içermeli ve tek nükleotit varyantlarını, çoklu nükleotit varyantlarını ve büyük delesyonları kapsamalıdır **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Sanger dizileme SERPING1 gibi küçük genlerin taraması için maliyetinin uygun olması nedeni ile genellikle tercih edilen tekniktir. Ancak, tüm ekzom dizileme panelleri gibi yüksek verimli teknolojiler sayesinde nokta ve çerçeve kayması mutasyonları veya kopya sayısı varyasyonu hızlı ve net bir şekilde taranabilmektedir. Büyük delesyon ve insersiyonların tanımlanabilmesi için Southern-Blot, büyük DNA parçalarının çoğaltılmasını sağlayan Long-range PCR veya uygun maliyetli ve kriter standardı sağlayan bir teknik olan MLPA gibi ilave yaklaşımların kullanılması gerekmektedir.

Bilinen patojenik SERPING1 mutasyonlarına sahip HAÖ ailelerinin biyokimyasal olarak tanının doğrulandığı hastalıktan etkilenmiş olan yeni üyelerinin genotiplenmesi durumunda, ailedeki varyantı hedefleyen bir genetik analizin gerçekleştirilmesi yeterlidir.

- 2.Eğer yeni bir SERPING1 varyantı tanımlanmış ise bu varyantın birden fazla etkilenen aile üyesinde geçişinin gösterilmesi gereklidir. Bu, ailenin yapısına, incelenen kuşak ve birey sayısına bağlı olarak varyantın patojenite açısından önemli olup olmadığı konusunda orta veya güçlü düzeyde kanıt olarak kabul edilmektedir. Ayrıca yeni varyantın uluslararası veri tabanlarına göre sağlıklı popülasyonlarda bulunmaması ve birden fazla akraba olmayan etkilenen bireyde tespit edilmesi de varyantın patojenik olma olasılığı için kanıttır.

- 3.Normal C1-INH HAÖ tanısı için biyokimyasal testlerin olmamasından dolayı FXII, PLG ve ANGPT1 genotiplemesi tanı için tek yaklaşım gibi görülmektedir.

HAÖ-FXII sıklığı hakkında tutarlı bir epidemiyolojik bir data olmamasına karşın normal C1-INH HAÖ vakalarının arasında en sık tespit edilen mutasyonlar FXII genine aittir. FXII geninde tespit edilen mutasyonların hepsinin ekzon 9'da yer alması nedeni ile HAÖ-FXII için rutin moleküler tanı olarak FXII geninin 9. ekzonunun analiz edilmesi önerilmektedir **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Ekzon 9'un her iki DNA zincirinin Sanger DNA dizileme metodu ile analizi standart kriter olarak belirtilmiştir.

Bugüne kadar PLG geninde normal C1-INH HAÖ ile ilişkili tek bir mutasyon (p.Lys330Glu) tanımlanmıştır. Bu mutasyon DNA dizi analizi ile taranabileceği gibi, allele özgü PCR teknikleri ile de çok sayıda örnekte daha az maliyetle taranabilmektedir.

ANGPT1 geninde birkaç fonksiyon kaybı mutasyonu tanımlanmıştır. Anjiyopoyetin-1'in işlevselliğini bozan farklı varyantların olması nedeni ile otomatik dizileme tabanlı yöntemler kullanılarak tüm genin analiz edilmesi önerilmektedir.

Bu uzlaşıda ayrıca yapılan genetik analizlerin sonucunun raporlanması konusunda da görüş bildirilmiştir. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) ve AMP (Association for Molecular Pathology) yönergelerine uygun olarak, "bir varyantın açık bir şekilde tanımlanmasını sağlamak ve genomik bilginin etkin paylaşımını ve aşağı yönde kullanımını sağlamak için bir dizi standartlaştırılmış kriter tarafından belirlenmiş tek tip isimlendirme önerilmektedir. Genetik analizi gerçekleştiren laboratuvarlarda raporlamada ortak bir dil olarak HGVS (Human Genome Variation Society) terminolojisinin kullanılması önerilmiştir. Buna göre klinik raporlar, varyantın DNA düzeyinde açık bir şekilde adlandırılmasını sağlamak için NCBI RefSeq veri tabanından (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>) türetilen dizi referansını (örneğin NM_000062.2) ve fonksiyonel yorumlamalara yardımcı olmak için kodlama ("c.") ve protein ("p.") terminolojisi de içermelidir.

Son birkaç yılda elde edilen büyük başarılarla rağmen, halen HAÖ hastalarının büyük bir kısmında hastalığın genetik nedenleri ve patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Özellikle normal C1-INH-HAÖ hastaları arasında %50'sinin genetik nedeni çözümlenmiş olsa da nedeni bilinmeyen HAÖ, hala bu grubun büyük bir kısmını temsil etmektedir. Hastalığın eksik penetrans göstermesi sebebi ile normal C1-INH HAÖ hastalarının sayısının düşünüldüğünden daha da yüksek olduğunun unutulmaması gerekir. Bu nedenle iyi tanımlanmış olan ve birkaç jenerasyonu içeren geniş aile serilerinde tüm genom veya tüm ekzom dizileme gibi ileri dizileme tekniklerinin kullanımı ile hastalıkla ilişkili yeni genlerin keşfi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Caccia S, Suffritti C, Carzaniga T, et al. Intermittent C1-inhibitor deficiency associated with recessive inheritance: Functional and structural insight. *Sci Rep*. 2018; 8: 977.
2. Parad RB, Kramer J, Strunk RC, et al. Dysfunctional C1 inhibitor Ta: deletion of Lys-251 results in acquisition of an N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 6786–6790.
3. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379:474–481.
4. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Human Mutat*. 2020; 41:38–57.
5. Vatsiou S, Zamanakou M, Loules G, et al. A novel deep intronic SERPING1 variant as a cause of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergol Int*. 2020;69(3):443–449.
6. Hujová P, Souček P, Grodecká L, et al. Deep Intronic Mutation in SERPING1 Caused Hereditary Angioedema Through Pseudoexon Activation. *J Clin Immunol*. 2020; 40(3):435–446.
7. Cicardi M, Igarashi T, Rosen FS, et al. Molecular basis for the deficiency of complement 1 inhibitor in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*. 1987;79:698–702.
8. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, et al. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*. 1983;71:1041–1046.
9. Bork K, Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45:7–16.
10. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359: 1027–1036.
11. Davis AE 3rd. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:S7–S12.
12. Bors A, Csuka D, Varga L, et al. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1708–1711.
13. Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, et al. Hereditary angioedema: molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:570–573.
14. Cumming SA, Halsall DJ, Ewan PW, et al. The effect of sequence variations within the coding region of the C1 inhibitor gene on disease expression and protein function in families with hereditary angioedema. *J Med Genet*. 2003;40:e114.
15. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2011;66:76–84.

16. Blaskó B, Széplaki G, Varga L, et al. Relationship between copy number of genes (C4A, C4B) encoding the fourth component of complement and the clinical course of hereditary angioedema (HAE). *Mol Immunol.* 2007;44:2667–2674.
17. Lung CC, Chan EK, Zuraw BL. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:134–146.
18. Freiburger T, Grombíříková H, Ravčuková B, et al. No evidence for linkage between the hereditary angioedema clinical phenotype and the BDKR1, BDKR2, ACE or MBL2 gene. *Scand J Immunol.* 2011;74:100–106.
19. Speletas M, Szilagyi A, Csuka D, et al. F12-46C/T polymorphism as modifier of the clinical phenotype of hereditary angioedema. *Allergy.* 2015; 70:1661–1664.
20. Büyüköztürk S, Eroğlu BK, Gelincik A, et al. A Turkish family with a novel mutation in the promoter region of the C1 inhibitor gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):962–964.
21. Kesim B, Uyguner ZO, Gelincik A, et al. The Turkish Hereditary Angioedema Pilot Study (TURHAPS): the first Turkish series of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):443–450.
22. Ozkars MY, Keskin O, Bayram N, et al. A hereditary angioedema screening on an index case: Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019;37(3):154–161.
23. Ozkars MY, Keskin O, Bayram N, et al. A hereditary angioedema screening in two villages, based on an index case, and identification of a novel mutation, "1033G>T", at the SERPING1 gene. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(4):403–411.
24. Mete Gökmen N, Gülbahar O, Onay H, et al. Deletions in SERPING1 Lead to Lower C1 Inhibitor Function: Lower C1 Inhibitor Function Can Predict Disease Severity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):50–59.
25. Mete Gökmen N, Rodríguez-Alcalde C, Gülbahar O, et al. Novel homozygous variants in the SERPING1 gene in two Turkish families with hereditary angioedema of recessive inheritance. *Immunol Cell Biol.* 2020;98(8):693–699.
26. Soyak Aytekin E, Çağdaş D, Tan C, et al. Characteristics of patients with C1 esterase inhibitor deficiency: a single center study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(2):75–79.
27. Stoppa-Lyonnet D, Carter PE, Meo T, et al. Clusters of intragenic Alu repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:1551–1555.
28. Skriver K, Radziejewska E, Silbermann JA, et al. CpG mutations in the reactive site of human C1 inhibitor. *J Biol Chem.* 1989;264:3066–3071.
29. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 343(4):1286–1289.
30. Bork K, Wulff K, Meinke P, et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol.* 2011;141(1):31–35.

31. Kiss N, Barabás E, Várnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol*. 2013; 149(1):142-145.
32. Bork K, Gül D, Hardt J, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120(11):987-992.
33. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Characterization of a partial exon 9/intron 9 deletion in the coagulation factor XII gene (F12) detected in two Turkish families with hereditary angioedema and normal C1 inhibitor. *Haemophilia*. 2014;20(5):e372-375.
34. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-450.
35. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):193-198.
36. Belbézier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: three additional French families. *Allergy*. 2018;73:2237-2239.
37. Germeris AE, Loules G, Zamanakou M, et al. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy* 2018;73:1751-1753.
38. Recke A, Massalme EG, Jappe U, et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy* 2019;9:9.
39. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018;73:2244-2247.
40. Farkas H, Dóczy A, Szabó E, et al. Screening for Plasminogen Mutations in Hereditary Angioedema Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):402.
41. Birben E, Karakaya G, Sahiner U, et al. Screening of p.Lys330Glu (K330E) mutation in the plasminogen gene in hereditary angioedema patients with normal C1-INH and without mutation in the F12 gene. *Allergy* 2018;73, Supplement:105, 284-284 Meeting Abstract: 0515.
42. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009-1017.
43. d'Apolito M, Santacroce R, Colia AL, et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):626-635.
44. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479-2481.
45. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-2992.

46. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. J Allergy Clin Immunol. 2021:S0091-6749(21)00094-4.
47. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, et al.: Hereditary Angioedema International Working Group. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(3):901-911.

11. Hereditör anjioödemde laboratuvar değerlendirme

1.C1-İNH HAÖ'de laboratuvar testleri

C1-İNH HAÖ tanısı, serum C4 ve C1-İNH düzeyi ve C1-İNH düzeyi normal saptandığında C1-İNH fonksiyonunun ölçülmesiyle konulmalıdır (**Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). C1-İNH HAÖ tanısında kullanılan laboratuvar testleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: C1-İNH HAÖ'nün laboratuvar bulguları

	C4*	C1-İNH düzeyi	C1-İNH fonksiyonu
HAÖ Tip I	Düşük	Düşük	Düşük
HAÖ Tip II	Düşük	Normal veya artmış	Düşük

HAÖ: Hereditör anjioödem, C4: Kompleman 4, C1-İNH: C1 inhibitör
*: Bazı olgularda ataklar dışındaki dönemlerde sınırda düşük/normalin alt sınırında olabilir ancak atak dönemlerinde bütün hastalarda düşüktür.

1.1.Kompleman 4 (C4) düzeyi

HAÖ şüphesi olan bütün olgularda ilk yapılması önerilen laboratuvar testi, serumda C4 düzeyinin belirlenmesidir (**Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Nefelometri veya radyal immünodifüzyon yöntemleriyle bakılan C4 düzeyi C1-İNH HAÖ olgularının tamamına yakınında hem semptomsuz olan ara dönemlerde hem de ataklar sırasında genellikle düşük tespit edilir. Normal değer %50'sinin altındaki düzeyler düşük olarak değerlendirilir (1).

Bazı serilerde C4 düzeyleri bütün olgularda bütün dönemlerde düşük bulunmuş ve bir tarama testi olarak kullanılması önerilmiştir (2,3). Ancak bazı olgularda C4 düzeyleri atakların arasındaki dönemlerde sınırda düşük veya normalin alt sınırında bulunabilir (4). Tarzi ve arkadaşları, 49 HAÖ olgusunu 58 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları çalışmalarında beş olgunun farklı dönemlerde dokuz kez bakılan C4 düzeyini normalin alt sınırında bulmuşlar ve tedavi edilmemiş HAÖ olgularında düşük serum C4 düzeyinin duyarlılığının %81 olduğunu tespit etmişlerdir (5). Atak dışında C4 düzeyi normal bulunan HAÖ olgularında ataklar sırasında tekrar bakıldığında C4 düzeyinin belirgin olarak, hatta saptanamayacak kadar düşük olduğu tespit edilir (6). C4 düzeyleri atenué androjen tedavisi alan hastalarda da normal düzeylerde ölçülebilir. Gelfand ve arkadaşları 93 hastayı içeren çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarında danazol tedavisi verilen

hastalarda tedavinin ilk gününden itibaren 1-2 hafta içinde C4 düzeylerinde 15 kat artış saptamışlardır (7).

C4'ün hastalık izlemindeki değeri ise düşüktür. Csuka ve arkadaşları 105 C1-INH HAÖ hastasının dahil edildiği çalışmalarında, yıllık atak sıklığı ve C1-INH tedavi gerektiren atak sayısı ile C4 arasında belirgin bir negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir (8). Kelemen ve arkadaşları ise 115 hastalık serilerinde C4 düzeyi ile hastalık şiddet skorları arasında bir korelasyon tespit etmemişlerdir (9). Ayrıca yedi hastadaki 10 akut abdominal atağın değerlendirildiği bir çalışmada akut ataklar ve remisyon dönemleri arasında da C4 düzeyleri arasında belirgin fark bulunmamıştır (10).

Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde serum C4 düzeyinin C1-INH HAÖ olgularında genellikle düşük olmasına rağmen atak ve atak dışı dönemlerde duyarlılığı için farklı sonuçlar içerdiği görülmektedir (2-6). C4, akut ataklar arasındaki dönemlerde hastaların bir kısmında sınırda düşük veya normalin alt sınırında bulunabilirken atak sırasında bütün hastalarda düşüktür. Akut atak dışında yapılan ölçümde serum C4 düzeyi normal bulunmuş, C1-INH HAÖ şüphesi olan olgularda atak sırasında C4 düzeyi tekrar ölçülmelidir; atak sırasında C4 düzeyinin normal ölçülmesi C1-INH HAÖ tanısını dışlar (**Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**).

1.2.C1 İnhibitör (C1-INH) düzeyi

C1-INH düzeyinin belirlenmesinde radyal immünodifüzyon, nefelometri veya ELISA gibi yöntemler kullanılabilir. C1-INH düzeyi için normal değer alt sınırı 15 mg/dL'dir (2). C1-INH düzeyleri Tip I C1-INH HAÖ hastalarında tipik olarak düşüktür ancak Tip II C1-INH HAÖ hastalarında normal hatta yüksek düzeylerde olabilir (11).

Gebelikte ve yeni doğan döneminde C1-INH testi dikkatle yorumlanmalıdır. Sağlıklı bireylerde gebelik döneminde C1-INH düzeyleri düşük bulunabilir ve doğumdan sonra normal düzeylerine gelir (12,13). Bu nedenle C1-INH testinin gebelikte düşük tespit edilmesi halinde doğum sonrası tekrarlanabilir. Sağlıklı yeni doğanlarda kordon kanında C1-INH düzeyleri erişkinlerdeki normal değerlere göre düşük bulunabilir (14). Buna karşın Roach ve arkadaşları 1-19 yaş arasındaki sağlıklı 419 çocukta yaş gruplarına göre serum kompleman bileşenlerini değerlendirdikleri çalışmalarında C1-INH düzeylerinin bütün yaş gruplarında erişkin düzeylerde olduğunu göstermişlerdir (15). Hatalı tanıya yol açabileceğinden, erken bebeklik döneminde düşük bulunan C1-INH düzeyleri, 12 aylıktan sonra tekrar ölçülebilir (14).

1.3.C1 İnhibitör (C1-INH) fonksiyonu

C1-INH fonksiyonu, C1-INH'nin C1s, aktive FXII veya aktive plazma kallikreinle oluşturduğu kompleksleri ölçen enzim bazlı kromojenik (kolorimetrik) veya ELISA gibi yöntemler kullanılarak tespit edilebilir (16-19). C1-INH fonksiyonunun

normal düzeyleri ölçüm için kullanılan yöntemle göre değişir ve %68-80 arasındadır (20). Alınan kan örneğinde C1-İNH'ye karşı otoantikör varlığı (1) ve danazol kullanımı (21) gibi durumlar da C1-İNH fonksiyon düzeylerini etkiler. İnflamasyon ve infeksiyon dönemlerinde de C1-İNH düzeyinde artış olur (19). C1-İNH fonksiyonu çok duyarlı bir testtir ve hem Tip I hem de Tip II C1-İNH HAÖ'de düşüktür.

C1-İNH fonksiyon ölçümlerinde olasılıkla örneklerin laboratuvara transferinin uzamasına bağlı olarak testte kullanılan enzimin bozulmasından kaynaklanan %54-90 gibi yüksek oranda yalancı pozitiflik değerleri bildirilmiştir (3). Yalancı pozitifliğin yüksek olması nedeniyle kromojenik yöntemlerin pozitif tahmin değeri %36 bulunmuştur. ELISA ve kromojenik yöntemler karşılaştırıldığında iki test arasında %92 gibi yüksek bir uyum ve duyarlılık tespit edilmesine rağmen kromojenik yöntemlerde yalancı pozitiflik oranı daha yüksek olarak gözlenmiştir (22). Avrupa'da HAÖ tanısında özelleşmiş birçok merkez yüksek negatif tahmin değerleri (%100 olması) nedeniyle kromojenik yöntemleri kullanmaktadır ve bu nedenle C1-İNH fonksiyon ölçümü için önerilen yöntemdir (16).

Fonksiyonel C-İNH düzeyinin yüksek tanısal değerine rağmen hastalık izlemindeki yeri şüphelidir. Bazı çalışmalarda C1-İNH fonksiyonunu ataklar sırasında remisyon dönemlerine göre düşük bulunmuş (23) ancak bu bulgu başka çalışmalarda gösterilememiştir (10,24). Aynı grubun ardışık olarak yaptığı iki çalışmada azalmış fonksiyonel C1-İNH düzeyinin hem hastalık şiddet skoru ile (9) hem de atak sayısı ve C1-İNH gereksinimiyle (8) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Subkutan profilaktik C1-İNH tedavisi ile fonksiyonel C1-İNH'de yaklaşık %40'lık bir düzey sağlanmasının çoğu hastada ataklara karşı koruyucu olduğunun saptanması (25) ve başka çalışmalarda da bu durumun gösterilmesi (26,27), bu oranın hastalık aktivitesi için bir prognostik biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.Normal C1-İNH HAÖ'de laboratuvar testleri

Normal C1-İNH HAÖ olgularında serum C4 ve C1-İNH düzey ve fonksiyonu, atak dışı ve atak dönemlerinde normaldir. HAÖ tanısı düşünülen ancak C4 ve C1-İNH düzeyi ve fonksiyonu normal olan olgular normal C1-İNH HAÖ için bilinen mutasyonlar (HAÖ-FXII [Faktör XII], HAÖ-ANGPT1 [anjiopoietin], HAÖ-PLG [plazminojen], HAÖ-KNG1 [kininojen], HAÖ-MYOF [myoferlin], HAÖ-HS3ST6 [heparan sülfat-glukozsamin 3-O-sulfotransferaz]) yönünden araştırılmalıdır (28) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif).**

KAYNAKLAR

1. Farkas H, Veszeli N, Kajdacsi E, et al. "Nuts and Bolts" of laboratory evaluation of angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51:140-151.
2. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, et al. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. J Clin Pathol 2002;55:145-147.
3. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, et al. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. Br J Dermatol 2003;148:719-723.
4. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. J Clin Pathol 2004;57:213-214.
5. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. Clin Exp Immunol 2007;149:513-516.
6. Manning ME. Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. Allergy Asthma Proc 2020;41 Suppl 1:22-25.
7. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. N Engl J Med 1976;295:1444-1448.
8. Csuka D, Füst G, Farkas H, et al. Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. Clin Immunol 2011;139:85-93.
9. Kelemen Z, Moldovan D, Mihaly E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. Clin Immunol 2010;134:354-358.
10. Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, et al. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy 2009;64:254-257.
11. Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: diagnosis. Clin Exp Dermatol 2005;30:460-462.
12. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1992;90:412-413.
13. Halbmayer WM, Hopmeier P, Mannhalter C, et al. M. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. Thromb Haemost 1991;65:134-138.
14. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, et al. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. Pediatr Res 1994;35:184-187.
15. Roach B, Kim Y, Jerome E, et al. Infuence of age and sex on serum complement components in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1981;135:918-920.
16. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pursun E, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. J Immunol Methods 2008;338:14-20.

17. Zeerleder S. C1-inhibitor: more than a serine protease inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:362-374.
18. Joseph K, Bains S, Tholanikunnel BG, et al. A novel assay to diagnose hereditary angioedema utilizing inhibition of bradykinin-forming enzymes. *Allergy* 2015;70:115-119.
19. Porebski G, Kwitniewski M, Reshef A. Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2021; doi: 10.1007/s12016-021-08845-6. Online ahead of print.
20. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114 Suppl 3:131-151.
21. Agostini A. Inherited C1 inhibitor deficiency. *Complement Infamm* 1989;6:112-118.
22. Gompels MM, Lock RJ. Laboratory testing for C1 inhibitor deficiency: A comparison of two approaches to C1 inhibitor function. *Ann Clin Biochem* 2007;44:75-78.
23. Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, et al. High molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1503-1514.
24. Kajdácsi E, Jani PK, Csuka D, et al. Endothelial cell activation during edematous attacks of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1686-1691.
25. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al; COMPACT Investigators. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-1140.
26. Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, et al. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy* 2012;67:123-130.
27. Kaplan AP, Pawaskar D, Chiao J. C1 inhibitor activity and angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:892-900.
28. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, et al. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Front Immunol* 2021;12:785736.

12. Herediter anjioödem tanı kriterleri

- HAÖ tanısı; tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ailesinde benzer anjioödem atakları olan, anamnez ve fizik muayenesi ile HAÖ düşünülen hastalarda diğer anjioödem nedenlerinden ayırıcı tanı, klinik ve/veya laboratuvar testlerle yapılmalıdır (1). (Bakınız Bölüm 13. Herediter anjioödemde ayırıcı tanı)
- HAÖ klinik bulguları olarak ürtiker olmadan tekrarlayan kutanöz anjioödem ve/veya gastrointestinal ödeme bağlı abdominal yakınmalar ve/veya orofaringeal/laringeal ödeme bağlı havayolu semptomları görülür (1) **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.
- C1-INH HAÖ'de kanda düşük C4, C1-INH düzey ya da fonksiyon bozukluğu tespit edilerek tanı konulur (2) **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.
- Normal C1-INH HAÖ hastalarında ise aile öyküsü bulunmadığında seçilmiş genetik testler (FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininogen, myoferlin, heparan sülfat 3-O- sülfotransferaz 6 mutasyonları için genetik testleri) yapılarak hastalık tanısı konulur. genetik testlerinden birinin pozitif olması ile tanı konulur **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**. (3).
- Klinik olarak HAÖ düşünüldüğünde kompleman testleri (C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu) normal, aile öyküsü mevcutsa normal C1-INH HAÖ akla gelmelidir (3) **(Kanıt kalitesi: Çok düşük, Öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**.
- HAÖ tanısı konan hastanın birinci derece akrabalarının taranması ile daha fazla sayıda hastaya ulaşılabilir (5) Otozomal dominant genetik geçiş ve klinik önemi nedeniyle hastaların birinci derece akrabaları hastalık yönünden taranmalıdır **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

KAYNAKLAR

- 1- Busse P J, Christiansen S C, Riedl M A, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:132-50.
- 2- Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical and Laboratory Characteristics That Differentiate Hereditary Angioedema in 72 Patients with Angioedema. Allergology International. 2014;63:595-602. 2
- 3- Bork K, Machnig T, Wulf K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. Orphanet J Rare Dis (2020) 15:289. 3
- 4- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc 2012;33(Suppl 1):S145-56.
- 5- Henao M P, Kraschnewski J L, Kelbel T, et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12 701-711.

13. Herediter Anjioödemde Ayırıcı Tanı

1. Giriş

Anjioödem, derinin subkutan tabakasının veya solunum veya gastrointestinal yolların submukozal tabakasının lokalize şişmesidir (1). Anjioödem etiyolojisini aydınlatmak için ayrıntılı hasta ve aile öyküsü ile birlikte fizik muayene gereklidir. Altta yatan nedene ve etkilenen bölgelere bağlı olarak anjioödem atakları yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle hızlı değerlendirme ve tedavi gerektirebilir (2,3). Her biri farklı etiyolojilere, klinik seyirlere ve tedavilere sahip birçok anjioödem türü vardır. Ayrıca klinik olarak anjioödemi taklit eden birçok klinik tablo mevcuttur (4). (Tablo 1)

Tablo 1. Anjioödem türleri ve ayırıcı tanı (4*)

Anjioödem türleri

Histamin ilişkili

- Alerji: Besin, ilaç, arı venomu
- Spontan ve/veya idiyopatik ürtiker ve anjioödem

Bradikinin ilişkili

- C1-INH HAÖ
- Normal C1-INH HAÖ
- Edinilmiş C1 INH eksikliği
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) kullanımı

Lökotrien ilişkili

- Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
- Aspirin

Anjioödem ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Otoimmün hastalıklar

Tiroid hastalıkları

Hidrostatik ödem

Gleich sendromu (Eozinofilinin eşlik ettiği epizodik anjioödem)

Clarkson sendromu (Kapiller kaçış sendromu)

Protein eksikliği

Akut kontakt dermatit

DRESS Sendromu (ilaçla ilişkili döküntü, eozinofili ve sistemik semptomlar)

Dermatomiyozit

Vena kava superior sendromu

Morbus Morbihan (Rozaseaya bağlı kronik lenfödem)

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit

Orofasiyal granülomatozis

Subkutanöz amfizem

İdiyopatik ödem

Akut karın sendromu (karın ağrısı atakları için)

Ailevi Akdeniz Ateşi (Karın ağrısı atakları için)

*: Tablo 4. kaynaktan uyarlanmıştır.

2.Anjioödem türleri

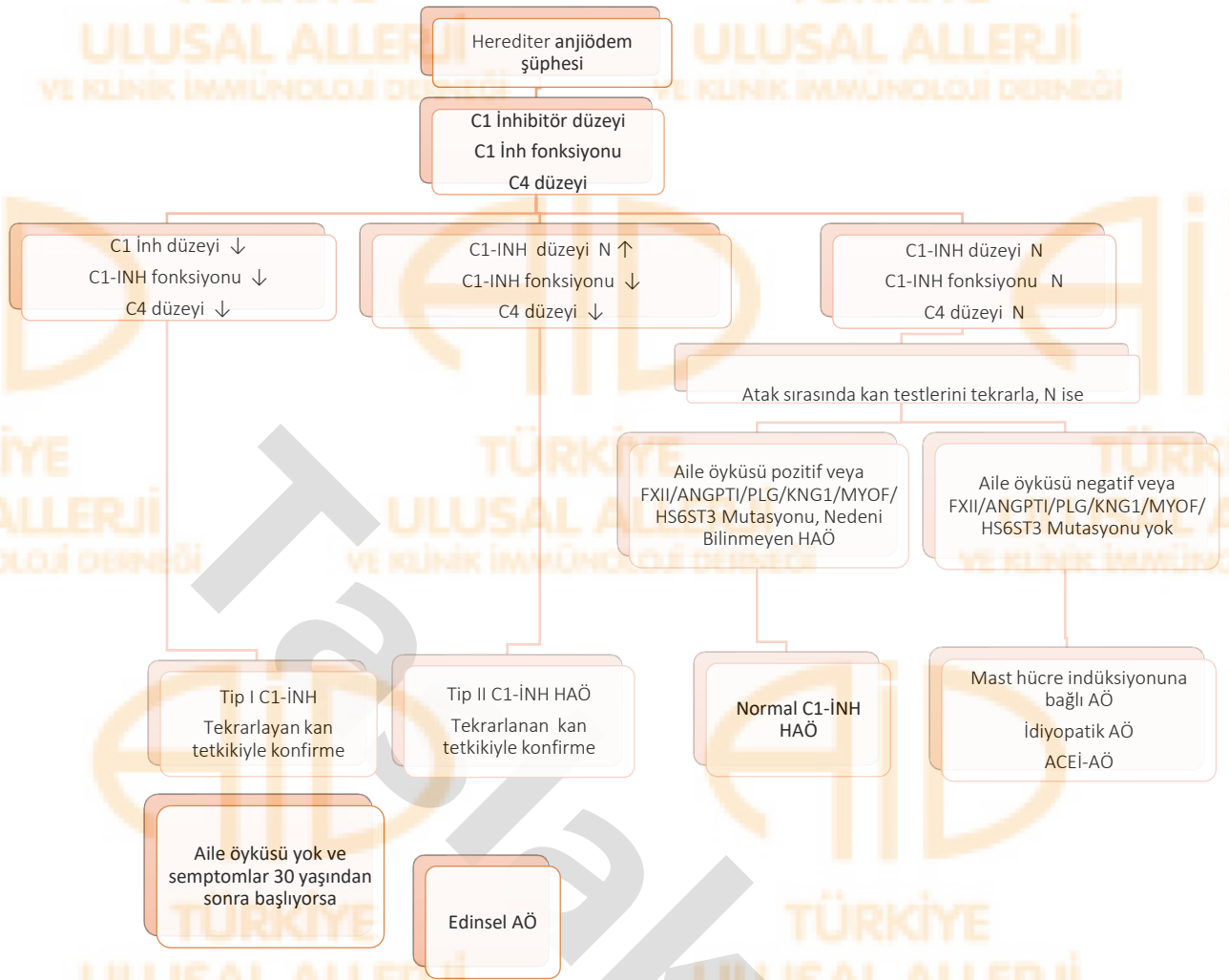
2.1.Histamin ilişkili anjioödem

Histaminerjik anjioödemler arasında besin, ilaç ve böcek sokmasına bağlı alerjik reaksiyonlar ve spontan ve/veya idiyopatik ürtiker ve/veya anjioödem bulunur. Histaminerjik anjioödem, anjioödem en yaygın şeklidir. Alerjik veya immünoglobulin E (IgE) aracılı formlar tipik olarak maruziyetten hemen sonra ortaya çıkar ve ürtiker ile sıklıkla birliktelik gösterir. IgE'nin rol oynamadığı başka mekanizmalarla mast hücre aktivasyonuna bağlı olan psödoalerjik anjioödem; radyokontrast madde ve enfeksiyonlar ve opioidler gibi çeşitli ilaçlarla görülür. Anjioödem histaminerjik formları tipik olarak standart veya yüksek doz H1 antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenaline yanıt verir (4).

2.2.Bradikinin ilişkili anjioödem

Bradikinerjik formlar arasında tüm HAÖ tipleri, edinilmiş C1-INH eksikliği ve Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACEİ) kaynaklı anjioödem bulunur. Bradikinin aracılı anjioödemde ataklar tipik olarak 2-5 gün sürmekte ve karakteristik olarak antihistaminiklere ve/veya kortikosteroidlere ve /veya adrenaline yanıt vermemektedir (3). Bu nedenle tedaviye yanıt veya yanıtızsızlık bradikinin aracılı ve histamin aracılı anjioödem ayırt etmede yararlı bir ipucu olabilir (5).

Karın ağrısı atakları, C1-INH HAÖ'nün en sık görülen belirtileri arasındadır. Akut apandisit veya diğer akut karın sendromu nedenlerini taklit edebilir. Bu nedenle karın ağrısı ile sınırlı anjioödem teşhis edilmesini zorlaştırır (6,7). Tekrarlayan anjioödem atakları ile başvuran hastada pozitif bir aile öyküsü (hastaların %25'inde aile öyküsü beklenmemektedir), semptomların çocukluk/ergenlik döneminde başlaması, tekrarlayan ve ağrılı karın semptomları, üst solunum yolu ödeminin ortaya çıkması, şişliklerden önce prodromal belirti veya semptomların varlığı ve/veya ürtiker yokluğu ve antihistaminikler, glukokortikoidler veya adrenaline yanıt vermeme HAÖ tanısını düşündürür. Tanıyı desteklemek için laboratuvar testleri yapılmalıdır (8)(Şekil 1).



Şekil 1. Anjiödemde tanısal algoritma

Tip I C1-İNH HAÖ; C1-İNH eksikliğine bağlı hereditær anjiödem, Tip II C1-İNH HAÖ; C1-İNH fonksiyon bozukluğuna bağlı hereditær anjiödem, Edinsel AÖ; C1-inhibitör eksikliğine bağlı edinsel anjiödem, normal C1-İNH HAÖ; Normal C1-inh düzeyli hereditær anjiödem, FXII; Faktör XII, ANGPT1; anjiopietin 1, PLG; plasminojen (PLG), MYOF; myoferlin, HS3ST6: Heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 (8)

2.3. Edinilmiş C1-İNH eksikliği

Edinilmiş C1-İNH eksikliği, lenfoproliferatif veya otoimmün bozukluklar veya C1-İNH düzeylerini tüketen veya C1-İNH'yi inaktif eden antikorları indükleyen diğer koşullar gibi altta yatan koşullara sahip kişilerde gelişebilir (9).

2.4. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün neden olduğu anjiödem

ACEİ'nin neden olduğu anjioödem, acil serviste sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki akut anjioödem vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur (5). ACEİ'leri, yaygın kullanılan bir antihipertansif sınıftır ve giderek artan kullanımları son 15 yılda anjioödemle ilgili daha fazla acil birim ziyareti ve hastaneye yatış ile ilişkilendirilmektedir (5). ACE inhibe edildiğinde bradikinin metabolizması azalmakta, bradikinin seviyeleri artmakta ve böylece anjioödemde artışa neden olmaktadır (3). ACEİ'ye bağlı anjioödem genellikle yüz, dudaklar, larinks ve farenksi etkiler ancak bazen ekstremiteleri veya karnı da etkileyebilir.

2.5.Lökotrien aracılı anjioödem

Nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİ) ve/veya aspirinin neden olduğu ürtiker ve/veya anjioödemleri içerir (10,11).

Anjioödem türlerinin klinik özellikler Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Anjioödem türlerinin klinik özellikleri (2*)

	Mast hücre ilişkili anjioödem	Bradikinin ilişkili anjioödem	
		Edinilmiş anjioödem	Hereditör anjioödem
Başlama zamanı	Dakikalar	Saatler	Saatler
Semptomların düzelme zamanı	Dakikadan birkaç saate	Günler	Günler
Başlangıç yaşı	Yok	Dördüncü dekad; altıncı dekad ACEİ'ye bağlı anjioödem	Genellikle 1-10. yıl
Ürtiker	Var/Yok	Yok	Yok
Baskın lokalizasyon	Yüz (göz kapakları ve dudaklar), boyun	Dudaklar, dil, küçük dil, üst havayolları	Yüz, periferik ekstremiteler (eller, kollar, bacaklar), üst solunum yolları, gastrointestinal traktus
Aile öyküsü	Yok	Yok	Var
Tetikleyici faktörler	Bilinen veya olası alerjenler	İlaçlar	Travma, enfeksiyonlar, duygusal stres ve östrojen (HAÖ-FXII)
İndükleyici ilaçlar	NSAİ	ACEİ, DPP-4 inh., ARB	ACEİ, östrojen

ACEİ = Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; HAÖ-FXII; FXII mutasyonuna bağlı normal C1-INH HAÖ, ARB = Angiotensin II reseptör blokörü; GI = gastrointestinal; NSAİ= nonsteroid anti-inflatuar ilaç; DPP-4 inh.= dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü

*: Tablo 2. kaynaktan uyarlanmıştır.

3. Anjioödem ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

3.1.Otoimmün Hastalıklar

Sistemik lupus eritematosus, polimiyoit, dermatomiyoit ve Sjögren sendromunda yüz, periorbital ve bazen el ödemi görülebilir (12).

3.2.Tiroid bozuklukları

Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm, anjioödem ile karıştırılabilecek ancak haftalar ila aylar arasında gelişen ve epizodik olmayan cilt değişikliklerine neden olabilir. Çukurlaşmayan ödem (miksödem) şiddetli hipotiroidizmde ortaya çıkar ve jeneralize olabilir. Cildin glikozaminoglikanlarla infiltrasyonu ile ilişkili su tutulmasından kaynaklanır (13).

3.3.Superior vena kava sendromu ve tümörleri

Vücudun üst kısmındaki venöz tıkanıklık nedeniyle sıklıkla baş, dil, ağız ve burun mukozası, boyun, göğüs ve üst karında siyanoz ve ödem görülür. Proptozis, periorbital şişlik, konjonktival yayılım ve yüksek göz içi basıncı görülen oftalmik bulgulardır (14). Baş ve boyun tümörleri ve lenfoma da lokalize ödemlere neden olabilir. C1-INH bozukluklarının aksine uzamış veya ilerleyici ödem beklenir (15).

3.4.Alerjik kontakt dermatit

Alerjik kontakt dermatit, yüz anjioödemiyile karıştırılabilir. Kontakt dermatit, kozmetik veya topikal ilaçlara yanıt olarak geliştiğinde yüz ve periorbital cildin dramatik şişmesine neden olabilir. Kontakt dermatiti olan hastalar sıklıkla belirgin ağrı, kaşıntı ve ciltte yanma bildirir. Kontakt dermatitin çözülmesini anjioödemde olmayan soyulma takip edebilir. Oral kortikosteroidlere yanıt verirler (16).

3.5.Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi, karın ağrısı, ateş atakları, perikardit ve peritonit ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Ataklar sırasında monoartiküler artrit ve erizipel benzeri deri lezyonları ve laboratuarda akut faz reaktanlarında artış saptanır. Başta Türkler ve Ermeniler olmak üzere, Akdeniz bölgesinde yaşayanlarda daha sık görülür(17).

KAYNAKLAR

1. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract* 2012;14:1–21.
2. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:126–35.
3. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014;21:469–84.
4. Manning ME. Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(Suppl 1):S22-25
5. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffman TK, et al. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med* 2017;10:15.
6. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619-27 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x].
7. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976;84(5):580-93 [DOI: 10.7326/0003-4819-84-5- 580].
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10.
9. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, et al. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(2):119-27.
10. Banerji A. Hereditary angioedema: classification, pathogenesis and diagnosis. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32:403–407.
11. Bernstein J. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32:408–41214.
12. Milisendg JC, Doti PI, Prieto-Gonzales S, et al. Dermatomyositis presenting with severe subcutaneous edema. *Semin Rheum Arthritis* 2014; 44:228-233.6.
13. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366.8.
14. Saeed AI, Schwartz AP, Limsukon A. Superior vena cava syndrome (SVC syndrome): a rare cause of conjunctival suffusion. *Mt Sinai J Med*. 2006 Dec;73(8):1082-5.
15. Wan JF, Bezjak A. Superior Vena Cava syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:243-255.
16. Tan CH, Rasuol S. Contact Dermatitis. *Clin Dermatol* 2014;32:116-124.
17. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, et al. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina*, 2021; 57: 1049.

14.Acil serviste izole anjioödem yönetimi

1. Anjioödem türleri

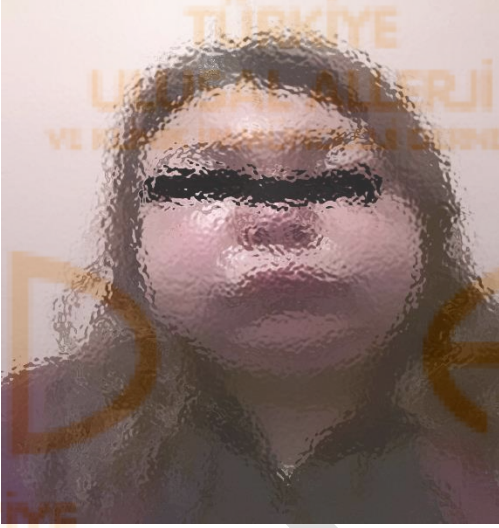
Acil servislerde hekimler; anjioödemi ürtiker ile birlikte, anafilaksinin bir bileşeni olarak veya tek başına yani 'izole' olarak görebilirler. Anjioödem, tipik olarak göz kapağı, dudak, el, ayak ve genital bölge gibi bağ dokusunun gevşek olduğu alanlarda görülür. Lezyon üzerine basıldığında iz (gode) bırakmaz ve daha çok asimetriktir. Şişlikler ortalama 72 saat içinde düzelir (1). Anjioödem, altta yatan patogeneze bağlı olarak 'histamin ilişkili anjioödem', 'bradikinin ilişkili anjioödem' ve 'idiyopatik anjioödem' olarak üç endotip halinde karşımıza çıkar (1,2,3). Anjioödem ürtiker ile birlikte ya da anafilaksinin bir bileşeni olduğu durumlarda histamin ilişkili; izole olduğu durumda ise histamin ya da bradikinin ilişkili mekanizmalar ile gelişebilmektedir (3-4). İdiyopatik anjioödem durumunda sebep bilinmemekle beraber, oluşumunda histaminerjik ya da bradikinerjik mekanizmalar rol oynayabilmekte ve tanı diğer iki endotipin dışlanması ve tedaviden elde edilen yanıtı göre konulmaktadır (5). İdiyopatik anjioödemler altta yatan mekanizma histaminerjik ise idiyopatik histamin ilişkili anjioödem, bradikinerjik ise idiyopatik histamin ilişkili olmayan anjioödem olarak sınıflandırılmaktadır (6). Nadiren olgu sunumları şeklinde izole bradikinin ilişkili anjioödem atakları ve ürtiker birlikteliği bildirilmekte ve bu birlikteliği deneysel boyutta açıklayan bazı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (7). Tip II C1-INH HAÖ tanısı olan bir Türk hastada kronik ürtiker tedavisinin aksatılması ile bradikinerjik tedaviye yanıt veren karın ağrısı ataklarının arttığı bildirilmiştir (8).

1.1 Histamin ilişkili anjioödem

Mast hücreleri immünolojik veya immünolojik olmayan yolla aktive olduklarında granüllerinden salınan mediyatörler venüllerde dilatasyona ve endotel geçirgenliğinde artışa yol açarak anjioödem, ürtiker veya anafilaksiye neden olabilirler (9). Alerjik anjioödem, psödoalerjik anjioödem ve idiyopatik histamin ilişkili anjioödem bu grupta yer alır. Alerjik anjioödem, alerjenlerin IgE aracılı mekanizma ile mast hücrelerini aktiflediği durumları ifade etmektedir. NSAİİ alımı ile IgE dışı mekanizmalarla oluşan anjioödemler ise psödoalerjik anjioödemdir (10).

1.2. Bradikinin aracılı anjioödem

Bradikininin artan üretimi ya da azalmış yıkımı, serum bradikinin seviyesini artırır. Bradikinin endotelde bulunan B2R reseptörlerini uyararak endotel geçirgenliğinin artışına ve böylece anjioödeme neden olur. HAÖ, edinsel anjioödem (EAÖ), ACEİ ile indüklenen anjioödem ve idiyopatik histamin ilişkili olmayan anjioödem bu grupta yer alır (2) (Resim 1).



Resim 1: Hereditör anjioödem tanılı hastada atak sırasında gözlerde ve dudakta anjioödem (Hastanın yazılı onamı alınmıştır)

2. Acil serviste izole anjioödem tanısı

Acil servise başvuran hastada hızla alınan öykü ve kısa bir fizik muayene ile diğer tanılar dışlanarak anjioödem tanısı konulur. İzole anjioödemde görülen ödem, vücutta yerçekimine bağlı olarak lokalize olmamakta ve bu bakımdan hipoalbuminemi, kardiyovasküler ve renal yetersizlikte görülen ödemlerden farklılık göstermektedir (11). Öyküde lezyonun yeri, semptomların süresi, kaşıntı ve ürtikerin varlığı, tetikleyici faktörler (besin, ilaç, böcek sokması, egzersiz, stres, enfeksiyonlar), birlikte olan hastalıklar, aile öyküsü, önceki ataklar ve tedaviye alınan yanıt sorgulanmalıdır (2,11) (Tablo 1). Fizik muayene ile dişlerin gerisinde ödem, dispne, taşipne, stridor, çekilme, disfoni, boğazda ödem hızlıca değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar tetkikleri veya idrar tetkikleri akut ürtiker ve anjioödem tanısında faydalı değildir (12,13). Tablo 1’de histamin ve bradikinin ilişkili anjioödemlerin klinik özellikleri karşılaştırılmaktadır.

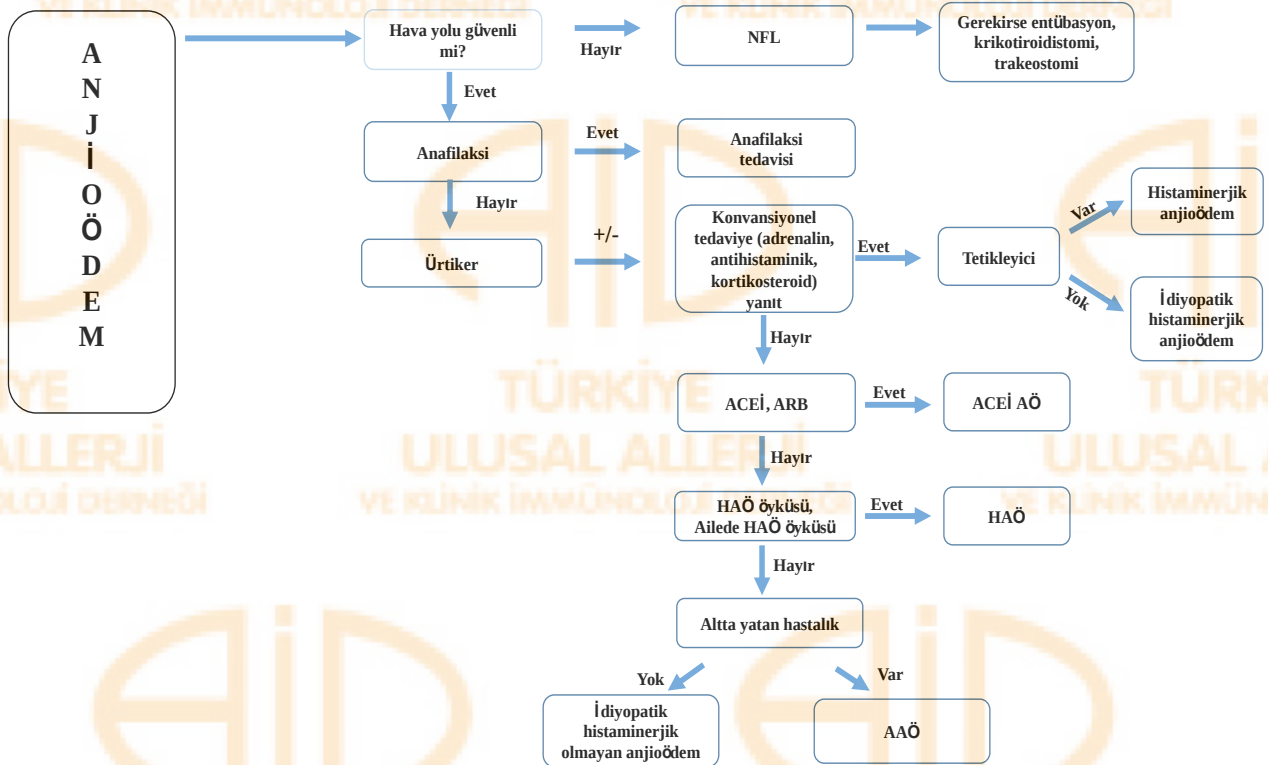
Tablo 1: Histamin ve bradikinin ilişkili anjioödemlerin klinik özellikleri (2,11)

	Histamin İlişkili Anjioödem	Bradikinin İlişkili Anjioödem
Başlangıç hızı	Dakikalar	Saatler*
Semptomların gerilemesine kadar geçen süre	Dakikalar-saatler	Saatler
Lokalizasyon		Genellikle fokal, asimetrik, Sıklıkla dilde, dudak
Deri bulgusu	Ürtiker, kızarıklık, yaygın kaşıntı	Kaşıntı ve ürtiker yoktur HAÖ de eritema marjinatum
Tetikleyici faktörler	Bilinen veya olası alerjenler	Travma, enfeksiyonlar, duygusal stres ve östrojen (Normal C1 İNH HAÖ)
	NSAİİ	ACEİ, ARB, DPP4-inh, östrojenler
Antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalın tedavisine yanıt	Var	Yok

HAÖ: Hereditör anjioödem, anjiyotensin, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, DPP4-inh: Dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri, normal C1-İNH-HAÖ: Normal C1 inhibitörlü anjioödem

*Özellikle abdominal ve laringeal ataklar hızlı gelişir.

Şekil 1'de acil serviste izole anjioödemle başvuran hastada tanısal yaklaşım görülmektedir.



Şekil 1. Acil serviste anjioödem tanı algoritması (11,13,48)

NFL: Nazofaringolarinoskopi, HAÖ: Hereditör anjioödem, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri EAÖ: Edinsel anjioödem, AÖ: Anjioödem

3. İzole anjioödemde tedavi

Acil serviste anjioödem endotipini belirlemek için zaman yoksa birinci hedef, havayolu güvenliğinin sağlanması ve anafilaksi varlığının değerlendirilmesidir (14,15). **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Dispne, ses kısıklığı veya stridor öyküsü olan hastalarda larinks ödemi olması muhtemeldir (11,16). Bradikinin ilişkili mekanizmanın rol oynadığı larinks ödemi varlığında yapılan fizik muayene girişimleri ile ödem daha da kötüleşebilir. Bu nedenle ön planda bradikinin ilişkili anjioödem düşünülüyorsa nazofaringolarinoskopi (NFL) yöntemi ile değerlendirme önerilmektedir (11). **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. NFL; kulak burun boğaz bölümü veya bu konuda tecrübeli acil ekibi tarafından uygulanmalıdır. NFL'de larinks normal saptanan hastada anjioödem, acil havayolu müdahalesi gerektirecek kadar ilerlememiş kabul edilmektedir (17) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Anjiödem ile acil servise başvuran olgularda anjioödem şiddetinin ilk değerlendirilmesi ve hasta yönetimi 2014 yılında İtalya'da gerçekleştirilen multidisipliner bir panelde sunulan konsensus beyanında özetlenmiştir (Tablo: 2) (12).

Tablo 2: Acil serviste anjioödem şiddetinin ilk değerlendirilmesi ve hasta yönetimi (12*)

Kırmızı Alan	Sarı Alan	Yeşil Alan
Yüz, oral kavite veya boyunda anjioödem ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az biri: *Disfoni *Çekilme veya stridor *Solunum sıkıntısı *SaO ₂ < %90 Solunum sayısı > 30/dakika	En az bir kriter: *Yüz, oral kavite, farenks ve boyunda anjioödem *Rekürren anjioödem ve karın ağrısı *Disfaji *Boğazda şişme hissi	*Ekstremitelerde anjioödem *Genital bölgede anjioödem

*: Tablo 12. kaynaktan uyarlanmıştır.

Yüz, oral kavite veya boyunda anjioödem ile birlikte disfoni, çekilme /stridor, solunum sıkıntısı, SaO₂ < %90 ve solunum sayısı > 30/dakika gibi vital bulguları gösteren kriterlerden en az birisini taşıyan hastalar acil serviste kırmızı alanda takip edilmelidir. Bunun yanında yüz, oral kavite, farenks ve boyunda anjioödem, rekürren anjioödem ve karın ağrısı, disfaji, boğazda şişme hissi gibi kriterlerden en az birini taşıyan hastalar sarı alanda takip edilmelidir. Ekstremitelerde izole anjioödem veya genital bölgede anjioödemi olan hastalar ise yeşil alanda takip edilmelidir (12).

Anjioödem hastaları için hastaneye yatış veya taburcu olma kararlarına rehberlik edecek veriler kısıtlıdır. 'Dişlerin gerisi' denilen bölgenin tutulumu, anjioödem riskli olduğunu gösterir ve kırmızı alana alınan hasta semptomları düzelene kadar acilde tutulmalıdır (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Sarı alanda takip edilen hastalar ve ilk atağını geçiren hastalar en az 6 saat süreyle acilde tutulmalıdır. (18) (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Ancak tavsiye edilen gözlem süresi 6 saat olmasına rağmen, henüz bu tavsiyeyi değerlendiren klinik çalışmalar bulunmamaktadır (19). Yeşil alanda takip edilen hastalar ise ilk düzelme belirtisi görüldükten sonra taburcu edilebilmektedir (12). (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi zayıf pozitif**)

Anjioödem, diğer anafilaksi belirtileri ile birlikte seyrederse (ürtiker, astım, hipotansiyon) histamin ilişkili anjioödem düşünülmeli ve hızla anafilaksi tedavisine başlanmalıdır (18) (**Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Histamin ilişkili anjioödem daha sık görülen bir durum olduğundan, idiyopatik anjioödem

düşünüldüğünde tedavide öncelikle antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır (18). **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi, bradikinin aracılı anjioödem için etkili olmasa da kontrendike değildir. Antihistaminiklere veya kortikosteroidlere yanıt yoksa ACEİ'leri ile indüklenen anjioödem, HAÖ ve EAÖ gibi bradikinin aracılı anjioödemlerin varlığı düşünülmelidir (2). **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Bradikinin aracılı anjioödemlerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 3'te özetlenmiştir (2) Ülkemizde akut larinks ödemi ile acile ilk defa başvuran, daha önce anjioödem tanısı olmayan hasta için bir kere olmak şartıyla C1-INH konsantresi (Cinryze®, Berinert®) acil hekimi tarafından beyaz reçete ile yazılabilmektedir (20).

Tablo 3: Bradikinin ilişkili anjioödemlerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması (2*)

	C1-INH HAÖ	nC1-INH-HAÖ	AAÖ	ACEİ ile indüklenen anjioödem
Tekrarlayan larenks ödemi	++	++	++	++
Ağırlıklı olarak tekrarlayan izole dil şişmesi	-	+/- (PLG)	-	++
Tekrarlayan ağırlı karın atakları	++	+	++	-
Dil/dudak şişlikleri	-	-	-	+
Prodromal semptomlar	++	-	-	-
Ailede tekrarlayan anjioödem, karın ağrısı öyküsü ve ailede larenks ödemi nedeniyle ölüm öyküsü	++	++	-	+
Aile öyküsünde ağırlıklı olarak kadın cinsiyet	-	++	-	+
Tetikleyici faktör	Travma (%50), duygusal stres, östrojen içeren oral kontraseptifler ACEİ	Östrojen içeren oral kontraseptifler, hamilelik ACEİ	-	ACEİ

*: Tablo 2. Kaynaktan uyarlanmıştır.

(+: sık, ++: çok sık, - : nadir veya olağan dışı, boşluk: belirsiz veya bilinmiyor)

C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı hereditör anjioödem

Normal C1-INH HAÖ: Normal C1-inhibitörlü hereditör anjioödem

EAÖ: Edinsel anjioödem, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, PLG plazminojen-gen

Ürtikerin eşlik etmediği tekrarlayan anjioödem atakları ile gelen, pozitif aile öyküsü (HAÖ hastalarının %25'inde bu olmayabilir) olan, semptomları çocukluk/ergenlik döneminde başlayan, tekrarlayan karın ağrıları olan, üst solunum yolunda ödem oluşan, prodromal belirti veya semptomları olan, antihistaminiklere, kortikosteroidlere veya adrenaline yanıt vermeyen anjioödem atağında HAÖ düşünülmelidir (3). HAÖ, larinks ödemeine yol açarak ölüme neden olabilir. Bu nedenle üst solunum yolunu potansiyel olarak etkileyen herhangi bir atağın çok hızlı tedavi edilmesi önerilmektedir (21) **(Kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyi kuvvetli pozitif)**.

4. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile indüklenen anjioödem ve acil tedavisi

ACEİ ile indüklenen anjioödem, ACEİ kullanımı ile ilişkili, daha çok erişkinlerde %0,1-0,7 arasında olduğu bildirilen, bradikininin azalmış katabolizmasına bağlı gelişen bir tablodur (22). Çoğu olgu ilacın başlandığı ilk hafta içinde bulgu verir. Ancak yıllar süren kullanımdan sonra ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir (23). Genellikle baş ve boyun bölgesinde lokalizedir. Ağız boşluğu, dil, larinks veya farenkste şişme nedeniyle solunum zorluğu hayatı tehdit edici hale gelebilir. Yüz, dil, dudak ve larinkste izole anjioödem durumunda başka neden bulunamaz ise ACEİ kullanımına bağlı olduğu düşünülebilir. ACEİ'leri ile indüklenen anjioödem çocuklarda olgu düzeyinde bildirilmiştir (24,25). TDP tedavisinin ACEİ ile indüklenen anjioödemde hem faydalı olduğuna dair hem de bir etkisi olmadığına dair olgu raporları bildirilmiştir (20,26,27,28). Retrospektif bir kohort çalışmasında ise TDP ile tedavi edilen hastaların entübasyon gerektirme olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (19,28).

ACE inhibitörleri ile indüklenen anjioödem için ikatibant tedavisi çok merkezli bir randomize faz 2 çalışmada değerlendirilmiş ve anjioödem gerileme süresi antihistaminik ve kortikosteroid tedavisine göre daha kısa olarak bulunmuştur (29). Bunun yanı sıra, Sinert ve arkadaşları tarafından yürütülen bir faz 3 çalışmasında ise ikatibant plasebodan daha etkili bulunmamıştır (30). ACE inhibitörleri ile indüklenen anjioödem tedavisi için C1-INH konsantresinin kullanımına ilişkin faz 3 klinik çalışmalar olmamasına rağmen, vaka raporları kullanımını desteklemektedir (31,32,33,34).

5. Anjiyotensin reseptör blokerleri ile indüklenen anjioödem ve acil tedavisi

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'nin etki mekanizması, ACEİ'lerinden farklı olduğundan, teorik olarak aynı yan etkilerle ilişkilendirilmemelidir. Ancak anjioödem ARB kullanımı ile de ortaya çıkabilmektedir. ARB'lerin ayrıca anjiyotensin tip II reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyon ve NO yolları yoluyla vasküler geçirgenliği artırdığına yönelik kanıtlar vardır (35). ARB'lere bağlı anjioödem gerçeği

insidansı bilinmemekle birlikte ACE inhibitörlerinin neden olduğu anjioödemden daha az olduğu rapor edilmiştir (35,36). ARB kullanımına bağlı anjioödem gelişen olguların birçoğunun öyküsünde ACEİ kullanımına bağlı anjioödem geliştiği görülmüştür. Çapraz reaksiyon riski (%0-17) nedeniyle ACEİ'ne bağlı anjioödem gelişen hastalarda ARB kullanımı her zaman güvenli bir alternatif olarak düşünülmemelidir (37). Bunun yanında bazı çalışmalarda ise çapraz reaksiyon riski düşük olması ve ARB'lerin bradikinin yıkımını etkilememesi nedeniyle ACEİ'leri ile anjioödem öyküsü olan hastaların büyük çoğunluğunda ARB'lerin güvenli bir alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (38,39,40). ARB'ye bağlı anjioödem gelişen hastaların tedavisi, ACE inhibitörü ilişkili anjioödem gelişen hastaların tedavisi ile aynıdır.

6. Edinsel anjioödem ve tedavisi

Anjioödem kliniği ile başvuran, aile öyküsü olmayan, ileri yaş hastalarda EAÖ düşünülmelidir (41). Patogenezinde C1-INH enziminin tükendiği mekanizmalar veya C1-INH'e karşı gelişen otoantikorlar rol oynamaktadır. Lenfoma, lösemi, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara sekonder olarak gelişebilmektedir (41,42). EAÖ'lerin tedavisi altta yatan hastalıkların tedavisine dayanmaktadır. Günümüzde, EAÖ için onaylanmış bir tedavi yoktur (42). Ancak ataklarda C1-INH tedavisinin etkili olduğuna dair çalışmalar vardır (43). Bunun yanında EAÖ'de C1-INH katabolizması fazla olduğu için daha yüksek dozlarda C1-INH ihtiyacı olmaktadır (44). C1-INH tedavisine yanıt vermeyen akut EAÖ anjioödem ataklarında ekallantid ve ikatibant tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (45). EAÖ profilaksisinde antifibrinolitik ajanların daha etkili olduğu, androjenlerin ise daha az etkili olduğu saptanmıştır (46). Ayrıca plazmaferez, siklofosamid ve rituksimab kullanımı da EAÖ profilaksisinde olgu sunumu bildirilmiştir (47).

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021; 00:1–33.
2. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021; 61:40–9.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 132-50.
4. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041-8.
5. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*. 2006;175(9):1065-70.
6. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, et al. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Front Immunol*. 2021; 12:785736.
7. Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1031-43.
8. Gelincik A, Demir S, Ozdemir C. T, et al. Not every angioedema following urticaria is histamine-mediated. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):603-5.
9. Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37(3):467-81.
10. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management- 2017 update part 1: Definition, classification and diagnosis. *Clinics* 2018; 73: e310.
11. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021;60(1):35-43.
12. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med*. 2014; 9:85–92.
13. Bernstein JA, Cremonesi P, Thomas K. et al. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *International Journal of Emergency Medicine*. 2017; 10:15.
14. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2013; 20:10–7.
15. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* .2010;126:477-80.

16. Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am.* 2022;40(1):99-118.
17. Bentsianov, B. L, Parhiscar TA, Azer M, et al. The role of fiberoptic nasopharyngoscopy in the management of the acute airway in angioneurotic edema. *Laryngoscope*, 2000. 110(12): p. 2016-9.
18. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014; 21: 469-84.
19. Winters M (2006) Clinical practice guideline: initial evaluation and management of patients presenting with acute urticaria or angioedema. American Academy of Emergency Medicine. Accessed 29 April 2012.
20. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20211216_11 , 10.12.2021 Güncel 2013 SUT, Madde 4.7 / 6
21. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
22. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2019; 20(4): 587–600.
23. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, et al. Epidemiology and Incidence of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(3): 744–9.
24. Kovaltchouk U, Zhang B, Jain V, et al. Effectiveness of C1-INH therapy in angiotensin converting enzyme inhibitor induced angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):18.
25. Esraa Bukhari, Osama Y Safdar, Mohammed Shalaby, et al. Potentially lethal ACE-inhibitor-induced angioedema in a child. *Clin Case Rep.* 2015; 3(6): 427–30.
26. Hom KA, Hirsch R, Elluru RG. Antihypertensive drug-induced angioedema causing upper airway obstruction in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; 76:14–9.
27. Stewart M, McGlone R. Fresh frozen plasma in the treatment of ACE inhibitor-induced angioedema. *BMJ Case Rep.* 2012; 24:2012.
28. Vázquez-Ramos D, Cordero-Gomez A and Rodríguez-Cintrón W. Recurrent Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema Refractory to Fresh Frozen Plasma. *Fed Pract.* 2019; 36(12): 584–86.
29. A, Hagglund KH and Cigolle CT. Using Fresh Frozen Plasma for Acute Airway Angioedema to Prevent Intubation in the Emergency Department: A Retrospective Cohort Study. *Emerg Med Int.* 2016;2016.
30. Baş M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015. 29;372(5):418-25.
31. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1402-09.

32. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, et al. Effect of c1-esteraseinhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope*.2015 ;125(6):198-202.
33. Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(1):120–2.
34. Leibfried M, Kovary A. C1 esterase inhibitor (Berinert) for ACE inhibitor-induced angioedema: two case reports. *J Pharm Pract*. 2017;30(6):668–71.
35. Riha HM, Summers BB, Rivera JV, et al. Novel therapies for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a systematic review of current evidence. *J Emerg Med*. 2017;53(5):662–79.
36. Lombardi C, Crivellaro M, Dama A, et al. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories. *Chest*, 2005. 128(2): 976–9.
37. Gulec M, Caliskaner Z, Tunca Y, 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):134–40.
38. Knecht SE, Dunn SP, Macaulay TE. Angioedema related to angiotensin inhibitors. *J Pharm Pract*. 2014; 27:461–65.
39. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, et al. Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Archives of internal medicine*. 2004; 164(8):910–13.
40. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008; 101(5):495–99.
41. Terreehorst I, Reitsma S, Cohn DM. Current Treatment of Angioedema Induced by ACE Inhibitors. *Curr Treat Options Allergy*. 2019; 6:18–26.
42. Stepaniuk P, Kanani A. Malignancy and immune disorders in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021; 17:134.
43. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019. 14:65.
44. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010; 6:14.
45. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, et al. The metabolism of C1 inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*.1986;77:322–6.
46. Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, et al. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: A real-world observational study. *Allergy* .2012; 67(8):1074–7.

47. Patel NS, Fung SM, Zanichelli A, et al. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Allergy Asthma Proc. 2013;34(1):72-7.
48. Aude Belbézier A, Boccon-Gibod I, et al. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2490-2491.
49. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? Einstein (São Paulo). 2021; 19:1-10.

15. Herediter Anjioödem Tedavisinde Kullanılmakta olan İlaçlar

HAÖ tedavi planı: A) Gerektiğinde kullanılacak etkili bir tedavi (atak tedavisi), B) HAÖ atak gelişimini önleyecek uzun süreli profilaksi (USP), C) Tibbi girişimler ve diğer durumlarda bilinen tetikleyicilerle karşılaşmadan önce kısa süreli profilaksi (KSP) uygulamasını içermelidir (1). **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif).**

1.Giriş

HAÖ'in farmakolojik tedavisi, 3 farklı hedef esas alınarak uygulanmaktadır: Atakların tedavisi, atakların oluşmasını önlemek amacıyla kısa süreli profilaksi (USP) ve atakları başlatma olasılığı olan riskli durumlardan önce kısa süreli profilaksi (KSP) (1)

HAÖ'nün akut atak tedavisi, USP ve KSP'si amacıyla çocuk, adölesan ve erişkin hastalarda kullanılmakta olan tüm ilaçlar, doz, endikasyon, kontrendikasyon, yan etki ve onam durumlarıyla birlikte Tablo 1'de görülmektedir (1-43).

2. Ülkemizde tedavide kullanılmakta olan ilaçlar

2.1.C1-İNH konsantreleri

C1-İNH yerine koyma tedavisi (replasmanı), vücutta eksik olan enzimi tamamladığından HAÖ ataklarını önlemede ve hastanın yaşam kalitesini artırmada oldukça etkilidir. Başlıca HAÖ atak tedavisinde, KSP ve USP'de kullanılmaktadır. C1-İNH konsantrelerinin Avrupa'da insan plazmasından üretilen (pdC1-İNH) deriveleri, 1970'lerin başından beri bulunmaktadır. ABD'de ise 2008 yılında profilaksi ve 2009 yılından sonra da atak tedavisi için onaylanmıştır (44). Gebelikte kullanımı güvenli olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde plazma konsantresi olarak Cinryze® ve Berinert® kullanılmaktadır. 5 Kasım 2011'de yayınlanan 2010 yılı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre pdC1-İNH; yalnızca HAÖ atak tedavisi için aralarında en az bir immünoloji-alerji hastalıkları uzmanının olduğu, üniversite veya eğitim araştırma hastanelerinde düzenlenen, 1 yıl süreli sağlık kurulu raporuna dayanarak, allerji ve/veya immünoloji uzman hekimleri tarafından reçete edilmeye başlanmıştır. Centurion Pharma şirketi tarafından Türkiye'de satışı yapılan Cetor®, kâr amacı gütmeyen bir toplum örgütü olan Sanquin Kan Vakfı tarafından ilk kez 1972 yılında Hollanda'da üretilerek piyasaya sürülmüştür (45). Cetor®, daha sonra ülkemizde 2020 yılı başından itibaren Cinryze® adıyla kullanıma girmiştir ve Takeda firması tarafından üretilmektedir. Aynı etken maddeyi içeren Berinert® ise CSL Behring firması tarafından üretilmekte olup ülkemizde kullanım onayı 25.02.2021 tarihinde gerçekleşmiştir (45,46).

Cinryze® yurt dışında atak tedavisi ile USP endikasyonu ile kullanılırken, damar içine uygulanan Berinert®'in USP endikasyonu bulunmamaktadır (7).

Ülkemizdeki C1-İNH konsantreleri, atak tedavisinde ve cerrahi işlem öncesi

KSP için ve Cinryze® USP endikasyonu almıştır. Ancak geri ödeme sadece atak tedavisi ve KSP için söz konusudur.

2.1.1.Cinryze® (Takeda)

ABD’de HAÖ profilaksisi için 6 yaş ve üzerindeki çocuk ve erişkin hastalarda kullanım için 2008’de ‘Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. ‘European Medicines Agency’ (EMA) ise C1-İNH replasman tedavisini iki yaş ve üzerindeki hastaların kullanımı için onaylamıştır. Cinryze®, yarılanma ömrü 56-62 saattir. 500 IU/5 mL’lik çözücü içeren liyofilize flakonlarda intravenöz (İV) uygulama için onaylı bir üründür ve +2-+8°C’ de saklanmalıdır (44-49).

Çocuklarda alevlenmelerde (atak esnasında) C1-İNH replasman tedavisi 10–20 IU/kg, genellikle 500–2.000 (internasyonel ünite) IU’ye kadar kullanılabilir. İV uygulama ile semptomlar 30-60 dakika içinde azalır ve 24-48 saat içinde tamamen kaybolur. Atak tedavisi ve KSP kullanımında; vücut ağırlığı (2-11 yaş) 25 kg’dan az ise 500 IU; (2-11 yaş) 25 kg’dan fazla ise ve erişkinde 1.000 IU uygulanır. Bir saat içinde düzelme görülmezse aynı doz tekrarlanabilir (47,54).

USP’de 1.000–2.500 IU haftada iki kez 3–4 günde bir uygulanmalıdır. USP’de genellikle 1.000 IU haftada iki kez, 6-11 yaş arasında 500 IU haftada 2 kez kullanılır (2). Öncü çift kör çapraz düzenli faz 3 çalışmada, ayda en az 2 atağı olan hastalarda profilaksi için 1.000 IU İV yolla her 3-4 günde bir kullanılmış, 3 ayı aşan bir süre içinde atak sıklığını %51 oranında düşürmüştür (44,53,55).

C1-İNH preparatı yavaş infüzyon (1 mL/dak) halinde verilmelidir. Yan etkiler nadirdir ve oda sıcaklığına getirmeden hızlı infüzyona bağlı olarak anafilaktoid reaksiyon, ürüne karşı inhibe edici antikor oluşumu, lokal döküntü, ateş, baş ağrısı ve yorgunluk gibi semptomlar infüzyon sonrası gözlelenebilir (50,51,56).

2.1.2.Beriner® (CSL Behring)

Nanofiltrasyonla insan plazmasından elde edilen Beriner®’in yarı ömrü 32.7-62.0 saat arasındadır. Beriner®, İV enjeksiyon için 500 IU uygulama seti ve daha kısa tedavi süresi sağlayan azaltılmış hacimli bir formülasyon olan 1500 IU flakon olarak mevcuttur. (Subkutan) SK uygulama için 2000 veya 3000 IU’luk setler halinde de mevcuttur (57).

Doğumdan itibaren çocuklarda ve erişkinlerde ABD ve Avrupa’da kullanımı onaylanmıştır (2). Gerçekleştirilen çalışmalara bağlı olarak tüm dünyada sadece atak esnasında ve KSP’de 1-6 saat öncesinde çocuk, ergen ve erişkinlerde 1.000 IU ya da 15-30 (ortalama 20) IU/kg dozunda kullanılır (2). Diğer muadil ürün

aksine, damar içine uygulanan Berinert® ile USP için yeterli çalışma yapılmamış olduğundan profilaksi amacıyla kullanım onayı da alınmamıştır. Evde ya da kendi kendine uygulanabileceği belirtilse de acil birimlerde atakla gelen hastalarda kullanımı daha sık bildirilmektedir (58). Kan ürünü olduğundan infeksiyöz ajanların transmisyonu da teorik olarak mümkün olabilir (59).

2.2. Icatibant [Icatin® (Vem İlaç), Bradikant® (Polifarma), Estereban® (BMED), HEACT® (Centurion)]

Bradikinin reseptörü (B2R) antagonisti olarak etki göstermektedir.

Ülkemizde özellikle HAÖ ataklarında İV C1-INH replasmanı yanı sıra kullanılmaktadır. SK uygulanan ikatibant, Firazyr® adı altında yurt dışında uzun yıllardır bulunmakla beraber, ülkemizde İcatin® (Vem İlaç), Bradikant® (Polifarma), Estereban® (BMED) ve HEACT® (Centurion) adlarıyla üretilmektedir. İkatibant, kısa yarılanma ömrü ($1,4 \pm 0,4$ saat) nedeniyle profilaksi için uygun değildir. Atakların tedavisinde şikâyetlerde kötüleşme nadiren de olsa olabileceği için "rebound" etkisi açısından dikkatli olunmalıdır (60,61). Ülkemizdeki tüm ikatibant ürünleri 30 mg/3mL çözelti içeren önceden doldurulmuş bir enjektör ile bulunmaktadır. 2019 yılı başında SUT ile geri ödemesi sağlanmıştır. İcatin® Ocak 2018'de, Bradikant® Mayıs 2019'da ve Esteraban® Aralık 2019'da ve HEACT® Eylül 2021'de ilk olarak 2 yaş ve üstündeki çocuklar için ruhsatlandırılmıştır. İlacın hastalar tarafından kendi başlarına uygulanabilmesi, göbek bölgesi gibi çeşitli vücut bölgelerinde cilt altına verilebilmesi, atak sırasında tedaviye erişimde gecikme sorununu çözebilmektedir. Yan etki olarak enjeksiyon yerinde ağrı ve yanmaya neden olabilir (59-64).

3. Ülkemizde Olmayan ancak Yurt Dışında Kullanılmakta olan ilaçlar

Ülkemizde kullanılmakta olan ilaçlara ilave olarak yurt dışında intravenöz uygulanan rhC1-INH konsantresi (Rhucin®/Ruconest®) ve deri altı kullanımına uygun pdC1-INH (Amerika'da Haegerda®, Avrupa'da Berinert SC®) preparatları mevcuttur (44-49). Ruconest® atak tedavisinde onaylıdır ve KSP kullanımıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (2,65). Haegerda®/Berinert SC® ise USP'de kullanılmaktadır (2).

3.1. Ruconest®/Rhucin® (Conestat Alfa, Pharming Group)

İV yolla kullanılan rekombinant DNA teknolojisi yoluyla üretilen rhC1-INH'dir. Ticari olarak Ruconest® (Pharming Healthcare; Hollanda) ya da Rhucin® (Pharming Group NV) adıyla piyasada bulunmaktadır. Ergen ve erişkinlerde FDA ve EMA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Evde ve kendi kendine uygulama açısından önemlidir. Nadir de olsa, tavşan sütünden elde edildiği için tavşan proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda uygulama sonrası anafilaksi gelişme riski bildirilmiştir (59, 62,63,65).

Bu ürünler, 150 U/mL dozunda sulandırılan toz halinde bulunmaktadır. Ruconest®/ Rhucin®'in yarılanma ömrü 3 saattir. 84 kilonun altında, atak tedavisinde, 50 U/kg; üstünde ise 4.200 U dozunda İV olarak kullanılır (2).

3.2.Haegerda®/Berinert SC® (CSL Behring)

İnsan plazmasından nanofiltrasyonla üretilen, pürifiye, pastörize ve liyofilize SK uygulanabilen C1-iNH konsantresidir. FDA; (≥ 6 yaş) çocuk, adölesan ve erişkinlerde kullanımını onaylamıştır (2).Yarılanma ömrü ortalama 69 (24-251) saattir. Maksimum konsantrasyona 59 (23-134) saatte ulaşır. Nadir de olsa, uygulama sonrası anafilaksi bildirilmiştir (59,62).

HAÖ ataklarının rutin profilaksisinde önerilir. Haftada iki kez 60 IU/kg subkutan evde ya da kendi kendine uygulama için önemlidir. Ayrıca, SK verildiğinden daha kararlı bir C1-iNH plazma düzeyi sağlar. COMPACT çalışmasının faz 3'ünde aylık ortalama atak sıklığını plaseboya göre %95 oranında azalttığı görülmüştür (44,66,67).

3.3.Takzyhro® (Takeda)

SK uygulanan tamamen insan IgG1 monoklonal antikoru olan lanadelumab, selektif plazma kallikrein inhibitörü olarak işlev görür. Bradikininin YMAK'den ayrılmasını engelleyerek etkisini meydana getirir. USP'de kullanılan bir ilaçtır. HAÖ ataklarının sıklık ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Plazma kallikreinini inhibe etmek, C1-iNH aşırı tüketimini azaltır ve C4 düzeyinde artışla sonuçlanır (59, 62,63).

Yarılanma ömrü 2 haftadır. ≥ 12 yaş çocuk, ergen ve erişkin hastalar için 2018 yılında FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Hasta kendi kendine uygulayabilir. Çift kör plasebo kotrollü Faz3 HELP çalışmasına göre, 300 mg SK olarak her 2 haftada bir uygulanır (44,68). Fakat 6 aydan uzun süredir hastanın atağı yoksa aynı dozda 4 haftada bir de yapılabilir (2). Bu çalışmada en sık yan etki olarak, baş dönmesi ve %52.4 oranında görülen enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Nadir de olsa, uygulama sonrası anafilaksi bildirilmiştir (59,62,63).

3.4.Berotalstat (BCX7353, BioCryst)

İkinci kuşak oral plazma kallikrein inhibitörü olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Küçük potent, sentetik bir moleküldür. Yarılanma ömrü 50-60 saattir. Bu ilaçla hedeflenen terapötik konsantrasyona, herhangi bir yan etki olmadan, 7 günde ulaşılır (62). Faz 1 klinik çalışmada (NCT02448264) güvenli olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal semptomlar ve makülopapüler döküntü dışında yan etki bildirilmemiştir. 24 haftayı aşan APeX-2 çalışmasının birinci fazında ilacın etkin olduğu gösterilmiştir. 48 haftayı aşan APeX-2 çalışmasının

ikinci fazında güvenlik, tolerans, etkinliği ve atak oranlarını azalttığı doğrulanmıştır (70). APeX- 2'nin Faz 3 çalışmasında, oral berotralstat günlük 110 mg ve 150 mg dozlarında atak oranını anlamlı derecede düşürmüştür. Berotralstat akut atakların tedavisinde (NCT03240133) de kullanılmıştır. Güncellenmiř EAACI/WAO rehberinde atak oranını önemli derecede düşürmesi ve oral kullanım avantajı nedeniyle USP'de Berotralstat 150 mg/gün dozunda birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmektedir. Ancak karaciğer yetmezliğinde, tolere edilemeyen gastrointestinal yakınmalar olması ya da p-glikoprotein ve 'Breast Cancer Resistance Protein' (BRCP) inhibitörleri ile eř zamanlı kullanılması (ilaç etkileşimi nedeniyle) durumlarında doz 110 mg/gün'e azaltılabilir (1).

Etken madde	Ticari isim	Firma	Etki mekanizması	Yarı ömrü	Uygulanma yolu	Doz ve Endikasyon						Kontrendikasyon	Olası yan etkiler	Onay durumu
						Erişkin			Çocuk					
						Atak	KSP	USP	Atak	KSP	USP			
pdC1iNH ¹⁻⁸	Cinryze	Takeda	C1-İNH replasmanı	56-62 st	IV	1000 IU*	1-24 st önce 1000 IU	Haftada iki kez 1000 IU	2-11 yaş 10-25 kg 500 IU* >25 kg 1000 IU* >12 yaş erişkin dozu	2-11 yaş 10-25 kg İşlem öncesi 500 IU 2-11 yaş >25 kg ve >12 yaş Erişkin ile aynı	6-11 yaş: haftada bir kez 500 IU 12-17 yaş: Haftada iki kez 1000 IU	-	Teorik olarak enfeksiyöz ajan bulaşı riski, Nötralizan anti-C1-inh antikorları (C1-inh fonksiyonunun u bozmadığı gösterilmiş)	EMA 2 yaş ve üzerinde atak ve KSP için, 6 yaş ve üzerinde USP için onayladı. FDA 6 yaş ve üzerinde USP için onayladı. Türkiye'de 2 yaş ve üzeri atak ve KSP ve 6 yaş ve üzerinde USP için onaylıdır. Ancak USP geri ödemesi bulunmamaktadır.
	Berinert	CSL-Bering	C1-İNH replasmanı	32.7-62 st	IV	20 IU/kg	1000 IU 1-6 st önce	-	20 IU/kg	15-30 IU/kg 1-6 st önce	-	Avrupada bazı ülkelerde atak tedavisi onaylı. EMA KSP için çocuk, adolesan ve erişkinlerde onayladı. FDA atak tedavisinde adolesan ve erişkinlerde onayladı. Türkiye'de atak tedavisinde ve KSP'de onaylı.		

	Haegarda* Berinert*	CSL-Bering	C1-INH replasmanı	1500 IU: 50,6±12,35 st 3000 IU: 51,5(13,52) st 6000 IU: 56,2±15,02 st	SC	-	-	60 IU/kg haftada iki defa	-	-	60 IU/kg haftada iki defa		Avrupa'da bazı ülkelerde onaylı. FDA 6 yaş ve üzerinde onayladı.	
rhC1INH ^{1,2,8-11}	Ruconest*	Pharming Group NV	C1-INH replasmanı	3 st	IV	≤84 kg: 50 U/kg >84 kg: 4200 U	-	-	Adölesanda ≤84 kg: 50 U/kg >84 kg: 4200 U	-	-	Tavşan alerjisi	Faz 1'de tavşan alerjisi ile açıklanamayan anafilaksi vakaları görülmüş.	EMA ve FDA erişkin ve adölesanda onayladı.
Ikatibant asetat ^{1,2,12-20}	Firazyr*	Takeda	Bradikinin B2 reseptör blokajı	1-2 st	SC	30 mg	-	-	12-25 kg 10 mg (1 ml) 26-40 kg 15 mg (1,5 ml) 41-50 kg 20 mg (2 ml) 51-65 kg 25 mg (2,5 ml) >65 kg 30 mg (3 ml)	-	-	Aktif iskemik kalp hastalığı, son iki hafta içinde akut iskemik serebrovas küler olay geçiren hastalarda	Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları (kaşınma, ağrı, eritem, ödem)	EMA 2 yaş üzeri çocuk, adölesan ve erişkinlerde, FDA erişkinlerde onayladı Türkiye'de 2 yaş ve üzeri hastalarda atak tedavisinde onaylıdır.
	İcatin	Vem ilaç												
	Bradikantin	Polifarma												
	Estereban	Bmed												
	Heact	Centurion												
Ekallantid ^{21,22}	Kalbitor*	Takeda	Kallikrein inhibitörü	2±0,5 st	SC	30 mg Atak devam ederse ek doz	-	-	12 yaş ve üzeri erişkin dozu ile aynı	-	-		Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktoid reaksiyonlar (%3,5), aPTT	EMA onayı yok. FDA 12 yaş ve üzerinde onayladı. Anafilaksi riski nedeniyle

						yapıla bilir							düzeyinde uzama, anti- ekallantid antikorları (%20)	hastanın kendine uygulaması onaylı değil.
Danazol ^{1,2,23-25}	Danasin	Koçak Farma	Karaciğerde e C1-INH sentezini ve APP fonksiyon unu artırır	9,44±2, 74 st	Oral	-	400- 600 mg/g ün İşlem den 5 gün önce başla nıp işlem den sonra 2 gün daha deva m edilir	Başlangı ç dozu 400 mg/gün İdame dozu maksim um 200 mg/gün	-	5-10 mg/kg/ gün (maks imum 600 mg/gü n) İşlemde n 5 gün önce başlanı p işlemde n sonra 2 gün daha devam edilir	2,5 mg/kg/ gün	Çocuklar (Tanner I- IV), gebelik, meme kanseri, prostat kanseri, nefrotik sendrom, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma	Akne, yağlanmada artış, hirsutizm, virilizasyon, ses değişiklikler i, meme boyutunda küçülme, adet düzensizliği, libidoda azalma, vazomotor septomlar , hepatotoksi site (transamina zlarda artış, nekroz, kolestaz, hepatik peliozis, hepatoselül er adenoma/k arsinom), lipid profilinde değişiklik, rabdomiyoli z, kan basıncında artış,	Avrupa'da bazı ülkelerde onaylı, Amerika'da onaylı. Türkiye'de onaylı.

													hematokritte artış, kilo artışı, epifizlerin erken kapanması	
Traneksamik asid ^{2,26-28}	Transamine	Actavis	Anti plazmin ve anti plazminojen aktivite	2-8 st	Oral, IV	-	-	1000-3000 mg/gün	-	-	20-40 mg/gün	Altta yatan protrombotik hastalık varlığı	Kas nekrozu (myalji, kreatin kinaz ve aldolaz artışı), kas krampları, postural hipotansiyon, baş dönmesi, mide bulantısı, karın ağrısı, diyare, kaşıntı, dismenore, güçsüzlük, tromboz riski	Avrupa'da bazı ülkelerde onaylı, FDA onaylı değil. Türkiye'de çocuk ve erişkinlerde onaylıdır.
Progestinler ²⁹⁻³²	Desogestrel ³³	Cerazette ³⁴	Merck Sharp Dohme	Doku kallikrein düzenleyicileri	Ortalama 30 saat	Oral	-	-	75 mcg/gün	-	-	Gebelik ya da gebelik şüphesi, Aktif venöz tromboemboli, Ağır karaciğer hastalığı, karaciğer tümörleri, Seks steroidlerine duyarlı malignite	Kanama düzensizliği, akne, döküntü, ruh hali değişiklikleri, libido azalması, baş ağrısı, meme ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, kilo artışı	Onaylı değil
		Desirett ³⁵	Exeltis											

Etonogestrel ³³	Nexplanon ³⁶	Merck Sharp Dohme		IV uygulama ortalama 25 saat	SC implant			68 mg/3 ay				varlığı ya da şüphesi, Tanısı konulmamış vajinal kanama,	Kanama düzensizliği, akne, döküntü, ruh hali değişiklikleri, vajinal enfeksiyon, baş ağrısı, sıcak basması, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, akne, saç dökülmesi, myalji, implant yerinde ağrı	
Berotralstat ³⁷⁻³⁹	Orladeyo*	BioCryst Pharmaceuticals	Kallikrein inhibitörü	Medyan 93 saat	Oral	-	-	150 mg besinlerle 110 mg [#]	-	-	≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ise 150 mg besinlerle	-	Gastrointestinal sistem kaynaklı yakınmalar; karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi, Baş ağrısı, yorgunluk, makülopapüller döküntü,	FDA ve EMA onaylı Japonya'da onaylandı Türkiye'de onaylı değil
Lanadelumab ^{2,40-43}	Takhzyro*	Takeda	Kallikrein inhibitörü	~ 2 hafta	SC	-	-	İki haftada bir 300 mg 6 ay Daha sonra kontrol	-	-	≥ 12 yaş Erişkin ile aynı		Lokal reaksiyonlar (genellikle hafif), Aşırı duyarlılık reaksiyonları, aPTT	EMA ve FDA 12 yaş ve üzeri için onayladı.

								altına alınabil diyse dört haftada bir 300 mg				düzeyinde artış, anti- lanadeluma b antikor gelişimi (%2,8 oranında saptanmış ancak klinik etki saptanmamı ş)	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

KAYNAKLAR:

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022; 00:1-30.
2. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol 2021; Vol.31(1):1-16.
3. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltred C1-INHibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):513-22.
4. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. Am J Med. 2012; 125:938. e1-7.
5. Cinryze® Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_en.pdf Last accessed: 12.05.2021.
6. Cinryze® [Kullanma talimatı] Available at: <https://turkey.haei.org/kullanma-talimatı.pdf> Last accessed: 12.05.2021.
7. Berinert® Kısa ürün bilgisi. Available at: <https://www.ilacabak.com/berinert-p-500-iu-10-ml-iv-enjeksiyonluk-cozelti-icin-toz-ve-cozucu-27964/kisa-urun-bilgisi>. Last accessed at 11.02.2022.
8. Choi G, Soeters MR, Farkas H, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. Transfusion (Paris). 2007; 47:1028-32.
9. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 112:163-9.
10. Ruconest® (Recombinant human C1-INHibitor) [EPAR-Product information]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_en.pdf Last accessed: 12.05.2021.
11. Ruconest® [Full prescribing information]. Available at: <https://www.fda.gov/media/89212/download> Last accessed: 12.05.2021.
12. Firazyr® Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firazyr-epar-product-information_en.pdf Last accessed: 12.05.2021.
13. Firazyr® [Full prescribing information]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022150s000lbl.pdf f. Last accessed: 12.05.2021.
14. Icatin® [Kullanma talimatı] Available at: https://turkey.haei.org/wp-content/uploads/2019/02/ICATIN_GUNCEL_KULLANMA_TALIMATI.pdf Last accessed: 12.05.2021
15. Bradicant® [Kullanma talimatı] Available at: https://www.polifarma.com.tr/media/1584/4_kt_00-27052019.pdf Last accessed: 12.05.2021

16. Estereban® Kısa ürün bilgisi. Available at: <https://www.ilacabak.com/estereban-30-mg-3-ml-s-c-enjeksiyonluk-cozelti-iceren-kullanima-hazir-enjektör-1-adet-28040/kisa-urun-bilgisi>. Last accessed 11.02.202.
17. Heact® Kısa ürün bilgisi. Available at: <https://www.ilacabak.com/heact-30-mg-3-ml-sc-enjeksiyonluk-cozelti-iceren-kullanima-hazir-enjektör-28479/kisa-urun-bilgisi>. Last accessed 11.02.202.
18. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2012; 363:532-41.
19. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107:529-37.
20. Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administred icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*. 2014;69:305-14.
21. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010; 363:523-31.
22. Kalbitor® (ecallantide) [Full prescribing information]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125277s071lbl.pdf f Last accessed: 12.05.2021
23. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15:72.
24. Danasin® Available at: <http://kocakfarma.com/urun-aciklama.aspx?bolumSeo=kisabilgi&id=48&lang=tr> Last accessed: 12.05.2021
25. Demir S, Unal D, Olgac M, et al. Evaluating adherence to long-term prophylaxis treatment with danazol in adult hereditary angioedema patients: A real life study. *Marmara Medical Journal* , 32 (1) , 7-13 . DOI: 10.5472/marumj.518719
26. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradikynin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:422-43.
27. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1-INHibitor deficiency: consensus report of an international Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147-57
28. Transamine® (Kısa ürün bilgisi) available at: <https://pdf.ilacprospektusu.com/17105-transamin-500-mg-tablet-kub.pdf> Last accessed:12.05.2021
29. Piñero-Saavedra M, Gonzalez-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):520–6.

30. Bork K, Wulf K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–4
31. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209–16.
32. Bork K, Machnig T, Wulff, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 15;15(1):289.
33. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, et al. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jan; 78:106080
34. Cerazette® Kısa ürün bilgisi. Available at: <https://www.ilacabak.com/cerazette-75-mikrogram-28-film-tablet-13280/kisa-urun-bilgisi>. Last accessed 10.02.2022.
35. Desirett® Kısa ürün bilgisi. Available at: https://exeltis.com.tr/images/Documents/ProductInstructions/be3759e1-d9af-43fd-9913-a27aa9fc8827_DESIRETT.pdf. Last accessed 10.02.2022.
36. Nexplanon® Kısa ürün bilgisi. Available at: <https://www.ilacabak.com/nexplanon-68-mg-1-implant-16687/kisa-urun-bilgisi>. Last accessed 10.02.2022.
37. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352–362
38. BioCryst. Prescribing information Orladeyo. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>. Accessed February 10, 2022.
39. Lee A. Berotralstat: First Approval. *Drugs* 2021 Feb;81(3):405–409.
40. Takhzyro® (lanadelumab) Full prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761090s000lbl.pdf Last accessed:12.05.2021
41. Takhzyro® (lanadelumab) Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_en.pdf Last accessed:12.05.2021
42. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial *JAMA*. 2018;320(20):2108–21. Erratum in: *JAMA*.2019;321(16):1636
43. Sexton DJ, Brown NJ, Lumry WR, et al. Lanadelumab and cardiovascular risk: findings from the phase 3 HELP study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2 Suppl.): AB45
44. Lumry W, Templeton T, Omert L, et al. Advances in hereditary angioedema: The prevention of angioedema attacks with subcutaneous C1-Inhibitor replacement therapy. *J Infus Nurs*. 2020; 43(3): 134–145

45. Akoglu H. New therapeutics and drugs available in Turkey. Turkish Journal of Emergency Medicine 2011; 11:181-188.
46. Özdemir Ö. Current and future therapy of hereditary angioedema. South Clin Ist Euras 2020; 31(3): 301-307.
47. Özdemir Ö. Acil serviste HAÖ'e yaklaşım. Sakarya Tıp Dergisi 2020; 10(1): 152-161.
48. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. Allergy. 2020;75(11):2989-2992.
49. Kruk T, Chong-Neto HJ, Dias MM, et al. Study of angiopoietin and plasminogen genes in hereditary angioedema. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66(4): 502-506.
50. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy 2018; 73(8):1575-96.
51. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):50.
52. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. J Pediatr. 2013;162(5):1017-22.e1-2.
53. Aygören-Pürsün E, Soteres D, Moldovan D, et al. Preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: Interim efficacy and safety phase 3 findings. Int Arch Allergy Immunol. 2017;173(2):114-119.
54. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy. 2013; 27(6):517-21.
55. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(1):77-84.
56. Lumry W, Soteres D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26(7):674-80.
57. Wahn W, Aberer W, Aygören-Pürsün E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents-A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. Pediatr Allergy Immunol 2020;31(8):974-989.
58. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, et al. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1-INHibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):51.
59. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(1):132-150.e3.

60. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: update of treatment. *Allergologie select*. 2018 Sep 1;2(1):121-131.
61. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):532-41.
62. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019; 8 : 212605.
63. Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, et al. Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future. *Balkan Med J*. 2021; 38(2):89-103.
64. Farkas H, Kőhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(6): 447-460.
65. Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á, et al. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol*. 2020;80: 106216.
66. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, et al; the COMPACT investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):86.
67. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1-INHibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140.
68. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al.; HELP investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020; 75(11):2879-2887.
69. Riedl MA, Aygören-Pürsün E, Baker J, et al. Evaluation of berotostat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: The OPuS-2 study. *Allergy* 2018;73(9):1871-1880.
70. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of Berotralstat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: Results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(6): 2305-2314.e4

16. Herediter anjioödemde Yeni Geliştirilen İlaçlar

HAÖ tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların yanı sıra klinik öncesi ve klinik araştırma aşamasında olan birçok ilaç bulunmaktadır. Ayrıca gen tedavisine yönelik çalışmalar da mevcuttur.

1. Klinik çalışma aşamasında olan gelecekte uygulanması beklenen ilaçlar

Yakın gelecekte uygulanması muhtemel tedavi metotları başlıca FXII, kallikrein ve bradikinin inhibitörleridir.

Avoralstat (BCX4161, BioCryst)

Oral plazma kallikrein inhibitörü olarak işlev görür. Faz 3 OPuS-2 çalışmasında, oral yolla günde 3 kez 500 mg avoralstat verilmiştir. Atakları önlediği gösterilememiş ancak atağın süresini kısalttığı ve hayat kalitesini artırdığı saptanmıştır (6,7,16-18,24).

KVD900/824 (KalVista)

Plazma kallikreinin selektif ve potent küçük molekül ağırlıklı inhibitörlerinden biri olan KVD900 gerektiğinde atak 'on-demand' tedavisinde ve oral yolla profilakside KVD824 ergen ve erişkinlerde C1-INH HAÖ'in tedavisinde denenmektedir. Bu bölümün yazımı esnasında KVD824 faz 2, KVD900'ün ise faz 3 çalışması devam etmektedir (7,18).

ATN-249 (Attune)

Yeni, oral, küçük molekül ağırlıklı kallikrein inhibitörlerinden biridir. ATN-249' un faz 2 uzun dönem profilaksi çalışmaları devam etmektedir (7,18).

PHA121 (PHA-022121; Pharvaris)

Oral yolla kullanılan potent BR2 reseptör antagonisti olup, ikatibant ile aynı mekanizma üzerinden çalışır. Atakta 'on-demand' ve profilaktik tedavide kullanılması düşünülmektedir. Faz 1 çalışması tamamlanmıştır (18,26).

Ionis -PKK ve PKKRx (Ionis Farmösötik)

Kimerik antisense oligonükleotid olan PKK, prekallikrein transkripsiyonunu (mRNA'sını) karaciğerde önleyerek kallikrein inhibisyonunu gerçekleştirir. Aynı mekanizma üzerinden çalışan pekallikrein üretimini hedef alan 2 çeşit antisense oligonükleotid Ionis -PKKRx ve PKK-LRx geliştirilmiştir. Ionis -PKKRx, Ionis -PKK'nın ikinci kuşak geliştirilmiş şeklidir (7,27).

Ionis-PKKRx, faz 1 klinik çalışmasında (NCT03263507) serum prekallikrein düzeyinde doza bağlı azalma yaptığı ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Faz 2 klinik çalışmasında (NCT04030598) ligand ile konjüge Ionis-PKKLRx gerçekleştirilmiştir (7).

Ionis -PKK-LRx, daha düşük dozda insanda daha güçlü bir etki için kimyasal olarak uyarlanmıştır. Faz 1 çalışması tamamlanmıştır. Yine Cohn et al. 2 hastada SK olarak ana ilaç olan Ionis-PKKRx'ı haftalık olarak 8 aya kadar kullanmışlardır. Ataklarda azalma gözlenmiş ve güvenlikle ilgili bir endişe ise gelişmemiştir (28).

2. Klinik öncesi çalışma aşamasında olan gelecekte uygulanması beklenen tedavi metotları

Preklinik çalışmalar koagülasyon faktörü FXII'nin üretiminin engellenmesine, kallikrein yıkımına ve vücutta anjioödeme yol açan kininlerin birikiminin önlenmesine dayanır.

ALN-F12 (Alnylam)

Çift sarmal küçük RNA (trivalan N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ligandı ile konjüge) interferansına yol açan bir ilaçtır. Profilakside kullanımı planlanan ve koagülasyon FXII sentezinin engellenmesine dayalı bir ilaçtır. Liu ve ark. tek doz subkutan ALN-F12 enjeksiyonu sonrası fare, sıçan, maymunlar ve *ex vivo* deney ortamında, doza bağımlı şekilde FXII'nin azaldığı gösterilmiştir (17,29).

ARC-F12 (Arrowhead)

Yine RNA interferansı mekanizması üzerinden çalışan bir ilaçtır. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, aylık 4mg/kg ARC-F12 dozunda kullanımıyla FXII düzeyi %90'nın üzerinde inhibe edilmiştir. Farenin patisindeki şişliğin anlamlı oranda azaldığı görülmüştür (17,30).

Garadacimab (CSL312)

Humanize IgG4 monoklonal antikoru olarak FXIIa aktivasyonunu ve prekallikreinin kallikreine dönüşümünü ve bradikinin salınımını bloke eder. Deney farelerinde kaptopril ile indüklenen anjioödem ve dekstran sülfat ile tetiklenen FXII kontakt aktivasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir (17).

Faz 1 klinik çalışması, subkutan ve intravenöz olarak 2017'de (ACTRN12616001438448p) tamamlanmıştır (7). Faz 2 çalışması da başarılı bulunmuştur. Garadacimab (CSL312)'ın profilaksi için kullanılması düşünülmektedir. Ayda bir kullanım ile atak sayısı anlamlı şekilde azalmış ve enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar en sık bildirilen yan etki olmuştur (18,31).

Gen tedavisi

Qiu ve ark. 2019'da, CRISPR/Cas9 teknolojisi ile insandaki hastalık modeline benzer ve C1-INH (C1EI) ve C4 düzeyleri düşük, heterozigot C1-INH eksik S63 fare modeli (S63+/-) oluşturmuşlardır. İntravenöz (sistemik) tek doz adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörü ile normal insan C1-INH (SERPING1) geninin (ADVM-053: AAVrh.10hC1EI) transferiyle atakları engelleyecek kalıcı C1-INH kan düzeyi sağlanabilmiştir (32-35).

Adverum biyoteknoloji şirketi C1-INH (ekstra kromozomik) geninin kopyasını transfer için adenovirüs vektörü (AAV8) geliştirmişlerdir. Evans mavisi boyası ile 2-24 haftalar arasında vasküler sızıntı değerlendirilmiştir. Tek dozluk uygulamanın

damardan sızıntıyı engelleyecek düzeyde ekspresyona yol açtığı iddia edilmiştir. Aslında 24 haftanın üzerinde de gen ekspresyonunun devam ettiği gösterilmiştir.

Fare modelleriyle klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Ancak benzer bir modelin (ADM-043) α -1-antitripsin eksikliğinde kullanımında görülen başarısızlık nedeniyle iyi güvenlik ve tolerans profiline rağmen bu tedavinin geliştirilmesi durdurulmuştur (7).

KAYNAKLAR

1. Lumry W, Templeton T, Omert L, et al. Advances in hereditary angioedema: The prevention of angioedema attacks with subcutaneous C1-Inhibitor replacement therapy. *J Infus Nurs.* 2020; 43(3): 134-145.
2. Özdemir Ö. Acil serviste herediter anjioödem'e yaklaşım. *Sakarya Tıp Dergisi* 2020; 10(1): 152-161.
3. Özdemir Ö. Current and future therapy of hereditary angioedema. *South Clin Ist Euras* 2020; 31(3): 301-307.
4. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989-2992.
5. Kruk T, Chong-Neto HJ, Dias MM, et al. Study of angiopoietin and plasminogen genes in hereditary angioedema. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020; 66(4): 502-506.
6. Akoglu H. New therapeutics and drugs available in Turkey. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2011; 11:181-188.
7. Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31(1):1-16.
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jan 10.
9. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50.
10. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017-22.e1-2.
11. Aygören-Pürsün E, Soteris D, et al. Preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: Interim efficacy and safety phase 3 findings. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(2):114-119.
12. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27(6):517-21.
13. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):77-84.
14. Lumry W, Soteris D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):674-80.
15. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, et al. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):51.

16. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(1):132-150.e3.
17. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019; 8: 212605.
18. Valeríeva A, Nedeva D, Yordanova V, et al. Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future. *Balkan Med J.* 2021; 38(2):89-103.
19. Farkas H, Kóhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(6): 447-460.
20. Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á, et al. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol.* 2020;80: 106216.
21. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, et al; the COMPACT investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):86.
22. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131-1140.
23. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al.; HELP investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020; 75(11):2879-2887.
24. Riedl MA, Aygören-Pürsün E, Baker J, et al. Evaluation of berotostat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: The OPuS-2 study. *Allergy* 2018;73(9):1871-1880.
25. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of Berotostat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: Results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(6): 2305-2314.e4
26. Lesage A, Gibson C, Marceau F, et al. In vitro pharmacological profile of a new small molecule bradykinin B2 receptor antagonist. *Front Pharmacol.* 2020;11:916.
27. Ferrone JD, Bhattacharjee G, Revenko AS, et al. IONIS-PKK_{Rx} a Novel Antisense Inhibitor of Prekallikrein and Bradykinin Production. *Nucleic Acid Ther.* 2019;29(2):82-91.
28. Cohn DM, Viney NJ, Fijen LM, et al. Antisense inhibition of prekallikrein to control hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020; 383 (13): 1242-1247.

29. Liu J, Qin J, Borodovsky A, Racie T, et al. An investigational RNAi therapeutic targeting Factor XII (ALN-F12) for the treatment of hereditary angioedema. *RNA*. 2019;25(2):255-263.
30. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, et al. Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications. *Eur J Med Chem*. 2020; 208:112753.
31. Kalinin DV. Factor XII(a) inhibitors: a review of the patent literature. *Expert Opin Ther Pat*. 2021 Jun 18. doi: 10.1080/13543776.2021.1945580. Epub ahead of print. PMID: 34142629.
32. Qiu T, Chiuchiolo MJ, Whaley AS, et al. Gene therapy for C1 esterase inhibitor deficiency in a murine model of hereditary angioedema. *Allergy*. 2019; 74(6): 1081-1089.
33. Farkas H. Hereditary angioedema: examining the landscape of therapies and preclinical therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23:457–9.
34. Chen M, Riedl MA. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37:585–95.
35. Perego F, Wu MA, Valerieva A, et al. Current and emerging biologics for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:517–26.

17. Herediter Anjioödemde Atak Tedavisi

1. GİRİŞ

HAÖ'de görülen ataklar 2-4 gün içinde tedavi uygulanmaksızın spontan olarak düzelebilmektedir. Ancak gastrointestinal ataklarda ciddi karın ağrısı görülebilmekte, laringeal ataklarda ise hayatı tehdit eden asfiksi ortaya çıkabilmektedir (1, 4). Rehberin bu bölümünde HAE ataklarının tedavisi anlatılacaktır.

2. GENEL BİLGİ

Düzenli kullanılması gereken profilaktik ilacı kullanmamak, ilaca ulaşamamak ya da ilacın bitmesi, östrojen ya da ACEİ ilaç kullanmaya başlamak, enfeksiyonlar, travma, diş çekimi ve cerrahi işlemler, fiziksel yorgunluk, mental stres, menstrüasyon, gebelik, narkotik ilaç bağımlılığı gibi nedenlerle atak gelişebilir. Tetikleyici nedenin belirlenmesi sonraki atakların engellenmesi açısından önem taşımaktadır (1-4). Tüm hastaların atağa neden olabilecek tetikleyiciler konusunda bilgilendirilmesi önerilir **(Kanıt kalitesi düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Ataklar sıklıkla laringeal, gastrointestinal ve kutanöz olarak sınıflandırılır. En az sıklıkta laringeal ataklar görülüyor olmasına rağmen hayatı tehdit edebilir ve ölüme neden olabilirler. Hastaların yarısından fazlası hayatları boyunca en az bir kez laringeal atak yaşar (3). Gastrointestinal ataklar yanlış tanı alarak gereksiz bir cerrahi işleme neden olmadıkları sürece hafif-ciddi olabilirler, nadiren komplikasyona neden olurlar (5). Kutanöz ataklar ellerde ve ayaklarda olduğunda fonksiyon bozukluğuna neden olabilirken, yüzde olan kutanöz ataklar laringeal atağa (%28.5) ilerleyebilir (3). Tüm atakların tedavi edilme ihtiyacının değerlendirilmesi önerilir **(C1-İNH HAÖ için kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif, Normal C1-İNH HAÖ için kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Üst havayolunu etkileyen ya da etkileme potansiyeli olan tüm ataklar tedavi edilmelidir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

HAÖ'de bradikinin aracılı olarak ortaya çıkan anjioödem atakları, alerjik reaksiyonlarda görülen histamin aracılı anjioödemden farklı olarak adrenalin, antihistaminik ya da kortikosteroid tedavilerden fayda görmemektedir. Birinci basamak atak tedavisi, C1-İNH yerine koyma tedavisi ve bradikininin üretimini ya da fonksiyonunu baskılayan tedaviler şeklindedir. Atakta kullanılan tedaviler Tablo 1'de gösterilmiştir. Atak esnasında havayolunu açık tutmak oldukça önemlidir. Birinci basamak ilaçların hiçbirisi %100 etkili değildir ve etkilerinin başlamasına kadar geçen süreçte stridor varsa ya da solunum arrestine ilerleyen bir klinik tablo söz konusuysa entübasyon beklemeden denenmelidir. İlerleyici üst havayolu ödeminde, entübasyon ve havayoluna cerrahi müdahale içeren işlemlerin hızlıca değerlendirilmesi önerilir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Gastrointestinal ataklarda barsak duvarı ödemi nedeniyle karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal görülebilir. İlk sırada verilen HAÖ ilaçlarına 2 saat içinde yanıt alınamıyorsa

karın ağrısının diğer nedenleri araştırılır. Dehidratasyon varsa sıvı replasmanı, karın ağrısı, bulantı ve kusma için metoklopramid, proklorperazin verilebilir (6).

Ataklarda etkili olmadığı ya da çok sınırlı etkileri olduğu için antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit) ya da atenüe androjenlerin (danazol) atak tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (1, 4) **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli negatif)**.

3. HASTA BİLGİLENDİRİLMESİ

Hastalar tanı alır almaz, acil durumlarda nasıl davranmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Tüm hastaların atak durumunda ve özellikle de laringeal atak varlığında acil tedaviye nasıl ulaşacaklarını bir eylem planı dahilinde biliyor olmaları gerekir. Hastaların gerektiği durumlarda iki atağı tedavi edecek kadar ilaç bulundurmaları ve ilaçları hep yanlarında taşımaları önerilir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

4. ATAKLARIN EVDE TEDAVİSİ

Atakların evde tedavi edilmesi, semptomların ortaya çıkması ile tedavi arasındaki süreyi kısaltarak atağın hızlı şekilde tedavi edilmesine olanak sağlar (1). Tüm birinci basamak ilaçlar atağın erken dönemlerinde verildiklerinde etkilidir. Evde tedavi tercih edilmekle birlikte, hasta özelinde karar verilmesi gerekir. Bu kararı verirken hastanın yaşadığı atak sıklığı, sağlık merkezinin eve uzaklığı, ilaçları kendisinin uygulayabilmesi ve hasta tercihleri göz önünde bulundurulur. Ataklar mümkün olduğu kadar erken tedavi edilmelidir **(kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Tüm hastaların bir eylem planı olması önerilir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

C1-İNH konsantresi ya da ikatibant ile evde uygulanan erken tedavi sayesinde semptomlar daha hızlı düzelmekte ve atak süresi kısalmaktadır (7). Ülkemizde ikatibant evde uygulanmaya uygunluk açısından onaylanmıştır (8). C1-İNH konsantresinin evde uygulanmasına veya hastanın kendisi tarafından uygulanmasına dair sınırlı veri mevcuttur. Bireysel olarak bir hasta için evde tedavi uygulamasına dair karar, tedaviyi yapan doktor tarafından alınmalıdır; doktor, uygun eğitimin verilmesini ve kullanımın belirli aralıklarla gözden geçirilmesini de sağlamalıdır (9). Hastanın evde uygulayabileceği tedavi konusunda eğitilmesi önerilir **(kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

5. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Atakların birinci basamak tedavisinde pdC1-İNH konsantresi, rhC1-İNH konsantresi, bradikinin B2R antagonisti ya da rekombinan plazma kallikrein inhibitörü kullanılabilir. Birinci basamak tedaviye klinik yanıt, 2 saat içinde gözlenmelidir (1, 2). Atakta kullanılan ilaçları karşılaştıran randomize çalışma yoktur (6). Atakların C1-İNH, ikatibant ya da ekallantid ile tedavi edilmesi önerilir **(C1-İNH HAÖ için kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif; Normal C1-İNH HAÖ için kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

5.1.C1-İNH

PdC1-İNH ve rhC1-İNH konsantresi, C1-İNH HAÖ'de eksik/işlevi bozuk proteini yerine koyar. Endojen olarak üretilen C1-İNH gibi davranır ve C1-İNH plazma düzeyini artırır (1, 2, 6). Normal C1-İNH HAÖ'de atak sırasında plazmada C1-İNH miktarı normal ölçülse dahi uygulanan C1-İNH konsantresi etkili olabilir. Bunda hastanın plazmasında C1-İNH aktivitesinin kapasitesini aşan miktarda aktif mutant FXII proteini bulunmasının etkili olabileceği öne sürülmektedir (10).

5.1.1. Plazma kaynaklı C1-İNH (pd C1-İNH) konsantresi

C1-İNH konsantresi insan plazmasından adsorbsiyon ve presipitasyon, pürifikasyon, pastörizasyon ve virüs filtrasyonu yolu ile ayrıştırılır. İV olarak uygulanır. Ortalama plazma yarılanma ömrü 30 saatten uzundur. Çok az advers olay bildirilmiştir, genellikle iyi tolere edilir, alerjik reaksiyon riski göz ardı edilebilecek kadar düşüktür. Atakların birinci basamak tedavisinde üzerinde en çok çalışılmış olan ve gebe hastalarda da tercih edilen tedavidir (6). Hepatit B ve Hepatit C ya da HIV bulaşı, teorik olarak bilinse de modern yöntemlerle pdC1-İNH konsantresi ilaçlar için bildirilmemiştir (4).

Flakon hazırlandıktan sonra uygulama öncesi vücut ısısına gelmesi beklenir, yavaş infüzyonla periferik venden uygulanır (1000 IU 10 dakikada). Acil durumlarda vücut ısısına gelmeden de uygulanabilir. Protein denatüre olabileceği için ilaç hazırlanırken solüsyon çalkalanmamalıdır. Atak anında mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır. Laringeal ve gastrointestinal ataklarda 30 dakika içinde etkisi görülmeye başlar (11). Atakların %1'inden azında doz tekrarına ihtiyaç duyulur (12).

Cinryze®, ataklarda 1000 IU uygulanır, düzelme sağlanamazsa ikinci 1000 IU doz tekrar edilebilir. Cinryze® ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma (RKÇ)'de rahatlamaya kadar geçen ortalama süre 2 saat (plasebo grubunda 4 saat) saptanmıştır (13). Ülkemizde tek merkezde yapılan, 57 HAÖ hastasını kapsayan bir gerçek yaşam çalışmasında, hastalar C1-İNH konsantresi kullanımı ile ilgili deneyimleri konusunda sorgulanmışlar ve hastaların çoğunluğu ilaç uygulandıktan sonra ataklarının 30 dakika ile 2 saat arasında düzelmeye başladığını ve 2-4 saatte de tamamen düzeldiğini belirtmişlerdir (14).

Berinert® ile yapılan bir RKÇ'de C1-İNH HAÖ'de, 10 IU/kg ile 20 IU/kg dozları plasebo ile karşılaştırılmış, rahatlamaya kadar geçen ortalama süre yüksek dozda (yarım saat), düşük doz (1.2 saat) ve plasebo (1.5 saat) grubuna göre anlamlı daha kısa saptanmıştır (15).

Ülkemizde akut larinks ödemi ile acile ilk defa başvuran, daha önce anjioödem tanısı olmayan hasta için bir sefer olmak şartıyla C1-İNH

konsantresi acil hekimi tarafından beyaz reçete ile temin edilebilmektedir (16).

5.1.2 Rekombinant C1-INH (rhC1-INH) konsantresi (Conestat alfa, ticari isim: Ruconest®)

Transgenik tavşan sütünden katyon değişim, anyon değişim ve afinite kromatografisi olmak üzere 3 basamaklı saflaştırma işlemi yoluyla elde edilir (4). Etki mekanizması plazmadan elde edilen C1-INH konsantresi ile aynıdır. Ancak, yarılanma ömrü plazmadan elde edilen C1-INH konsantresine göre daha kısadır. Bu nedenle yeterli plazma düzeyi sağlayabilmek için akut ataklarda daha yüksek doz uygulamaya gerek duyulur. Akut ataklarda 50 U/kg, maksimum 4200 U olacak şekilde uygulanır (17). Liyofilize toz şeklindedir, steril su ile karıştırılır ve enjeksiyon öncesinde vücut ısısına getirilerek periferik bir venden 5 dakika süreyle infüzyon yoluyla uygulanır. Hasta alerjik reaksiyon riski açısından izlenir (6). Yanıt, 4 saat içinde gözlenir ve tekrar dozuna genellikle gerek duyulmaz ancak 24 saat içinde alınabilecek maksimum doz olan 4200 U'yu geçmeyecek şekilde ilk uygulanan doz gerekirse (%2-3) tekrar edilebilir (18). Tavşan ve tavşan ürünü allerjisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. İnsan virüslerinin bulaş riski bulunmamaktadır, genellikle iyi tolere edilir. Baş ağrısı, bulantı ve ishal gibi sık görülmeyen yan etkiler bildirilmiştir.

5.2. Bradikinin reseptör antagonisti (ikatibant)

İkatibant; bradikinin analogu olan sentetik, 10 aminoasit içeren bir polipeptittir ve bradikinin B2R reseptörünü seçici ve yarışmacı bir şekilde antagonize eder. Bradikininin reseptörüne bağlanmasını engeller. HAÖ akut atak tedavisinde endikedir. Erişkinlerdeki dozu yavaş SK enjeksiyon yoluyla 30 mg'dır. Toplam 3 ml bir infüzyon gerektirdiği için abdominal bölgeye enjeksiyonu tavsiye edilmektedir. Plazma yarılanma ömrü 1-2 saattir. Hasta tarafından uygulanabilir. Pediatrik yaş grubunda uygulanan doz kiloya göre ayarlanır. Hastaların çoğunda tek doz yeterlidir, ilk dozdan sonra semptomlarda kötüleşme devam ederse ikinci doz 6 saat sonra uygulanabilir. En az 6 saat arayla olmak üzere 24 saat içinde en fazla 3 doz uygulanabilir (19).

Enjeksiyon bölgesinde hafif ve geçici ağrı, en sık görülen advers olaydır. B2R reseptörünün antagonize edilmiş olması, hayvan modellerinde koroner kan akımını azalttığından randomize kontrollü çalışmalara akut iskemik kalp hastalığı ya da kararsız (anestabil) anjinalı hastalar dahil edilmemiştir. Bu hasta grubunda ikatibant dikkatli kullanılmalıdır. Toplam 652 atağın tedavi edildiği, 170 hastayı içeren retrospektif bir analizde hastaların %10'unda atak sırasında

semptomlarda relaps olması nedeniyle, ortanca olarak 11 saat sonra ikinci doz ikatibant enjeksiyonu gerektiği bildirilmiştir (20).

Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada, son 12 ay içerisinde atak tedavisinde en az bir kez ikatibant kullanmış olan toplam 161 C1INH-HAÖ hastası ve ikatibant kullanılan toplam 2129 atak değerlendirilmiştir. İkatibant, anjioödem bölgesinden bağımsız olarak 2041 atakta tek doz uygulama ile atak kontrolünde başarılı olurken hastaların sadece %6.8'inde, 88 atakta ikinci doz ikatibant ihtiyacı olduğu gözlenmiştir. İkinci doz ikatibant gereken atak bölgeleri ise sırasıyla abdomen (n=29), ekstremiteler (n=24), yüz (n=13), larinks (n=11) ve genital bölge (n=11) olarak bildirilmiştir. Hastaların %78'i tedaviden memnun olduğunu belirtmiştir. Toplam 52 hastada 74 hafif lokal reaksiyon (sıklık sırasına göre eritem, şişlik, yanma/sıcaklık hissi, ağrı ve karıncalanma) bildirilmiştir (21).

5.3. Kallikrein inhibitörü (Ekallantid, ticari isim: Kalbitor®)

Kallikrein aktivitesinin inhibisyonu, YMAK'ın bradikinine yıkılmasını inhibe ederken aynı zamanda FXIIa'nın daha fazla aktive olmasını engeller ve böylece daha fazla kallikrein üretimi de engellenmiş olur (2). Ekallantid *Pichia pastoris* mayasında üretilen 60 aminoasitlik rekombinant bir proteindir ve plazma yarılanma ömrü 2 saattir (2, 6).

Ekallantid, 1 mililitrelik şişelerde 10 mg olacak şekilde bulunur ve erişkin dozu 30 miligramdır. Enjeksiyonlar 3 farklı bölgeye SK olarak abdomen, üst kol ya da bacak bölgelerine uygulanır ve anjioödem olan bölgeden uzak bir alana yapılması önerilir. Relaps %3'den az oranda bildirilmiştir. Gerekli durumlarda 30 mg en erken 1 saat sonra ve 24 saate kadar tekrar uygulanabilir (22). Tedavi edilen hastalarda %3-4 oranında anafilaksi bildirildiği için ilacın anafilaksi önlemleri altında ve kliniklerde uygulanması önerilir (2, 23). Ekallantid uygulaması anafilaksi riski nedeniyle kliniklerde yapılmalıdır (**kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Anafilaksi gelişen hastalarda alerji immünoloji uzmanı değerlendirmesi yapılmadan ilaç tekrar hastaya uygulanmamalıdır. Reaksiyondan sorumlu olan mekanizma net bilinmemektedir, ilaca özgü IgE gösterilememiştir ve deri testlerinin rolü netlik kazanmamıştır (24). Laringeal ataklar için verilen tüm tedavilerle ilgili prospektif olarak yürütülen makaleleri değerlendiren bir çalışmada, sabit doz (500 IU ya da 1000 IU) pdC1-INH ya da kiloya göre ayarlanmış doz (20 IU/kg) pdC1-INH konsantresi, sabit doz (2100 IU) ya da kiloya göre ayarlanmış (50 U/kg) rhC1-INH konsantresi, ikatibant (30 mg) ve ekallantid (30 mg) karşılaştırılmıştır (25). Semptomlarda hafiflemeye kadar geçen ortanca sürenin kiloya göre ayarlanmış pdC1-INH konsantresi ile 15 dakika, sabit doz pd C1-INH konsantresi ya da ikatibant ile 30-45 dakika, ekallantid ile 1.5 saat, rhC1-INH konsantresi ile 2 saat olduğu raporlanmıştır (25).

6. İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

6.1. Plazma

Birinci basamak tedavilerin hiçbirine ulaşılamıyorsa laringeal ve gastrointestinal ataklarda solvent/deterjanla muamele edilmiş plazma (SDP) ya da taze donmuş plazma (TDP) tedavide ikinci sıra seçenek olabilir. Birçok olgu sunumunda TDP kullanılmış olmasına rağmen rehberler, SDP'nin, teorik olarak enfeksiyon bulaş riski daha düşük olduğu için TDP'ye tercih edilebileceğini belirtmiştir (1, 2). Ancak iki plazmayı karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Plazmanın kullanımıyla ilgili kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bildirilen olgu sunumlarında düzelmenin başlamasına kadar geçen süre 30 dakika ile 12 saat arasında raporlanmıştır. Az sayıda olguda bulgulara geçici kötüleşmenin ardından düzelme bildirilmiştir (1, 26). Aslında teorik olarak plazma sadece C1-INH değil aynı zamanda prekallikrein ve YMAK da içerdiğinden anjioödemli kötüleştirebilir ancak bu durum çok nadiren raporlanmıştır (1). Plazma tedavisi birinci basamak tedavilere ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Birinci basamak tedavilerin hiçbirine ulaşamıyorsa laringeal ve gastrointestinal ataklarda SDP ya da TDP tedavide ikinci sıra seçenek olabilir **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

İlk olarak 2 ünite plazma uygulanır. Klinik fayda gözlenene kadar 2-4 saat arayla bu doz tekrarlanabilir. Atak düzelmeye başladıktan sonra tekrar doz vermeye gerek yoktur. Volüm yüklenmesi açısından risk yaratacak komorbid hastalıkların varlığında 10-15 mL/kg dozunda uygulanması ve hastanın yakın takip edilmesi önerilir (6, 27)

7. ATAKTA ETKİSİZ TEDAVİLER

Androjenler, traneksamik asit ve alerjik anjiyözdem tedavisinde kullanılan ilaçların ya çok minimal etkisi olur ya da hiç etki göstermezler. Atenüe androjenler ve traneksamik asit atakları önlemek amacıyla HAÖ tedavisinde kullanılsa da atenüe androjenlerin akut atak tedavisinde faydalı olabileceği şimdiye kadar gösterilememiştir. Traneksamik asitten çok minimal düzeyde bir fayda sağlanabileceği bildirilmiştir (28). Atenüe androjenler ve traneksamik asit atak tedavisinde kullanılmamalıdır **(kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli negatif)**.

Adrenalin, histaminergic anjioödemde etkilidir, fakat bradikinin ilişkili anjioödemde etkisi bilinmemektedir. Az sayıda olgu sunumunda etki raporlanmıştır, ancak ataklar spontan olarak da düzelebileceği için gerçek bir etki olup olmadığını anlamak amacıyla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (29). Glukokortikoidler ve antihistaminiklerin HAÖ ataklarında etkisi yoktur.

8. NORMAL C1-INH HAÖ'DE ATAK TEDAVİSİ

Yüksek dozlarda uygulansa bile kortikosteroid ve antihistaminik tedaviye yanıtıdır (30). C1-INH HAÖ'de atak tedavisinde kullanılan ilaçların uygulanması önerilir (**kanıt kalitesi düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Bu hastalarda C1-INH düzeyi normal olmasına rağmen, birçok olguda C1-INH tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (31-33). İkatibant ve ekallantid de atak tedavisinde olgu serilerinde uygulanmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (30).

Tablo 1. Herediter anjioödem akut ataklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAÇ	TÜRKİYE'DE	DOZ	ÖNLEMLER
PDC1-INH	(Cetor®) Cinryze®, Berinert®	Akut tedavide, intravenöz olarak vücut ağırlığı >25 kg 1.000 IU, <25 kg 500 IU, gerekirse doz tekrarı yapılır.	Protein denatüre olabileceği için solüsyon çalkalanmaz.
RHC1-INH	Ruconest®	<84 kg olan hastalar için 50 U/kg, ≥84 kg olan hastalar için 4200 U (2 flakon)	Solüsyon çalkalanmaz.
SELEKTİF B2R ANTAGONİSTİ	Firazyr® İcatin® Bradikant® Estereban® HEACT®	Erişkinde 30 mg abdominal bölgeye yavaş subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Çocuklarda doz kiloya göre ayarlanır. Semptomlar düzelmezse 6 saat sonra 2. doz uygulanabilir. 24 saatte en fazla 3 doz uygulanabilir.	Kararsız (anstable) anjina varlığında dikkatli olunmalıdır. Hafif şiddette enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülebilir.
SELEKTİF PLAZMA KALLİCREİN İNHİBİTÖRÜ, EKALLANTİD PLAZMA	Kalbitor® SDP/TDP	30 mg (10 mg, 3 doz) her biri ayrı ve anjioödem alanından uzak bölgeye subkutan uygulanır. Bir saat sonra tekrarlanabilir. 2 ünite uygulanır. 2-4 saatte bir ihtiyaç durumuna göre tekrar edilebilir.	Nadir alerjik reaksiyon bildirildiği için anafilaksi tedavisi yapılabilecek merkezlerde uygulanmalıdır. Sıvı yüklenmesi açısından hasta takip edilir. Kan yoluyla bulaşan hastalıklar yönünden risk taşıyabilir. Nadiren anjioödemde kötüleşme bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10.
3. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119:267.
4. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-1596.
5. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:619.
6. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-acute-treatment-of-angioedema-attacks>. Accession date 10.05.2021.
7. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Sep;111(3):211-5.
8. <https://www.titck.gov.tr/kubkt>, accession date 03.04.2022.
9. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/TTCKCINRYZEUYG_UNKB_a9ff4cc4-0aa8-43ff-8ea9-4c484d372862.pdf, accession date 03.04.2022.
10. de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1414-1423.e9.
11. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010; 50:354.
12. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56:207.
13. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:513.
14. Demir S, Olgaç M, Ünal D, et al. Opinions of turkish hereditary angioedema patients regarding the use of C1 inhibitor concentrate in the treatment of acute attacks. *Asthma Allergy Immunol*. 2019;17:1-6.
15. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:801.
16. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20211216_11 , 10.12.2021 Güncel 2013 SUT, Madde 4.7 / 6

17. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy* 2015; 7:739.
18. Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:417.
19. Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, et al. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1214.
20. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, et al. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36:399.
21. Beyaz S, Demir S, Oztop N, et al. How satisfactory is on-demand icatibant from the patients' perspective in real life?. (2022) *Allergy Asthma Proc* 43:000–000, 2022; doi: 10.2500/aap.2022.43.210104.
22. Bernstein JA, Shea EP, Koester J, et al. Assessment of rebound and relapse following ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2012; 67:1173.
23. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523–31.
24. Craig TJ, Li HH, Riedl M, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:206.
25. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, et al. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med*. 2016 Apr;50(4):567-80.e1.
26. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:383.
27. Kreuz W, Fischer D, Martinez-Saguer I, et al. C1-esterase inhibitor substitution in hereditary angioedema. *Biomed Prog* 1999; 12:1.
28. Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2015; 70:1553.
29. Trachsel D, Hammer J. A vote for inhaled adrenaline in the treatment of severe upper airway obstruction caused by piercing of the tongue in hereditary angioedema. *Intensive Care Med* 1999; 25:1335.
30. Magerl M, Germenis AE, Maas C, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):571-584.
31. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017 Feb;72(2):320-324.
32. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9

Southwestern Spanish families. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Nov;117(5):520-526.

33. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. Allergy. 2010 Oct;65(10):1331-6.

18. Herediter anjioödemde Kısa Süreli Profilaksi

1. GİRİŞ

KSP; HAÖ'li hastalarda, atak geçirme riskinin arttığı zamanlarda, bu durumla ilişkili veya bu durum sonucu olarak ortaya çıkabilecek morbidite ve mortalite riskini azaltmak için verilen tedavidir (1).

Travma ve stres, HAÖ ataklarında iyi bilinen tetikleyicilerdir. Üst havayolları veya üst gastrointestinal sistemde mekanik darbeye neden olan endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, özofagogastroduodenoskopi gibi işlemler sonrasında işlem yerinin çevresinde ödem olabilmektedir (1,2). İşlemlerle ilişkili ödemler, genellikle 48 saat içinde ortaya çıkar. Diş çekimi öncesinde KSP verilmeyen hastaların 1/3'ünden fazlasında, işlem sonrasında lokal anjioödem gelişir. Bu ödemlerin %50'si 10 saat içinde oluşur ve %75'i 24 saatten önce başlar. İşlem öncesi uygulanan profilaktik tedavi, yukarıda belirtilen işlemlerin sonrasında ortaya çıkabilecek anjioödem riskini azaltır. Özellikle diş tedavisi sırasında ağız içine yapılan müdahaleler, ağız boşluğunda lokal ödem yaratıp havayollarında obstrüksiyona neden olabildiği için diş tedavisi çok dikkat edilmesi gereken işlemlerden biridir.

HAÖ'de KSP'nin amacı, hasta atağa neden olabilecek bir stres etkeni veya girişime maruz kaldığında atak başlama olasılığını azaltmaktır (2). KSP, invaziv cerrahi, medikal ve diş işlemlerinden önce endike kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu işlemlerden sonraki risk hakkında fazla veri yoktur. İşlem öncesinde yapılan KSP, hastaların kendilerini güvende hissetmelerini sağlamakta, anksiyete gelişimini önlemektedir (3).

Medikal ve cerrahi işlemler sırasında ortaya çıkan fiziksel travmaların anjioödem atağına neden olabileceği iyi bilinmektedir. Bununla birlikte ataklar işlem sonrasında saatler ve günler içinde ortaya çıkabilmektedir. Sağlık çalışanları, KSP uygulaması alan ve almayan hastalarını işlem sonrası 72 saate kadar atak olabileceği konusunda bilgilendirmelidir (5).

Bir çalışmada işlem öncesi profilaksi verilmediğinde cerrahi sonrası anjioödem riskinin cerrahinin tip ve boyutuna bakılmaksızın %5-30 arasında olduğu bildirilmiştir (5). Hem buna dayanarak hem de atak riski ile spesifik bir işlem arasında bağlantı kurmanın imkânsız olması nedeniyle KSP'nin en azından üst havayoluna yakın veya bu bölgede travmaya neden olan işlemlerde veya hastaya özgü tetikleyiciler söz konusu olduğunda verilmesi gerekliliğini düşündürmüştür. Sonuçta KSP verip vermeme kararını hekim ve hasta birlikte vermeli ve bu karar karşı karşıya kalınan fiziksel travmanın şiddeti ve hastanın daha önce benzer şartlar altında atağının olup olmadığı gibi birkaç değişkene dayandırılmalıdır (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Eğer KSP kararı verilmez ise hastanın yanında akut atakta kullanılmak üzere mutlaka uygun ilaçlar hazır bulundurulmalıdır. Hatta KSP'yi alanlarda bile bu hazırlık yapılmış olmalıdır (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Özet olarak işlem öncesi profilaksiye rağmen atak gelişebileceği için hasta işlem sonrasında gözlem altında tutulmalı ve gerektiğinde kullanılacak ilaçlar hazır bulundurulmalıdır (4). Ayrıca HAÖ hastalarının

KSP gerekecek invaziv işlemlerini donanımlı bir sağlık kuruluşunda yaptırmayı önerilir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**.

Kısa Süreli Profilaksi İlaçları

KSP ya tek doz C1-İNH konsantresi ya da anabolik androjen kürü ile yapılabilir. C1-İNH konsantresi ile işlem öncesi profilaksinin faydası bilinmesine rağmen etkinliği ile ilişkili kanıt çok azdır. Olgular sunumları ve seriler, profilaksiye rağmen minör işlemlerin bile atağa neden olabileceğini ve bunu önceden kesin olarak tahmin edebilmenin mümkün olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, bazı raporlarda ise işlem öncesi profilaksi ile hem erişkin hem çocuk hastalarda ödem insidansının azaldığı ve cevabın dozla ilişkili olduğu belgelenmiştir (6,7). Dolayısıyla C1-İNH konsantresi ile işlem öncesi profilaksi, üst havayolları ve üst gastrointestinal sistemde mekanik travmaya neden olan bütün medikal, cerrahi ve dişle ilgili işlemlerden önce önerilmektedir (2,3) **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

C1-İNH konsantresi, işlemin başlangıcına mümkün olan en yakın zamanda uygulanmalıdır. Uygun doz henüz çok net değildir. Çoğu uzman 1000 IU ya da 20 IU/kg pdC1-İNH kullanmaktadır (2,3). KSP’de TDP da kullanılabilir ama kan yoluyla bulaşan hastalıklar ve allo-sensitizasyon nedeniyle C1-İNH konsantresi kadar güvenli olmayıp ikincil olarak tercih edilmelidir (3) **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Danazol gibi zayıflatılmış androjenler de C1-İNH konsantresine alternatif olarak geçmişte işlem öncesi profilaksi için önerilmiştir. Zayıflatılmış androjenlerle işlem öncesi profilaksinin çocuklarda bile güvenli olduğu kabul edilmekle birlikte birinci seçenek, C1-İNH konsantresidir. Önceden planlanmış işlemler öncesinde danazol ile profilaksiye işlemden 5 gün önce başlanır ve işlem sonrası ikinci-üçüncü güne kadar devam edilir (3). Traneksamik asit geçmişte KSP amacıyla kullanılmıştır, ama artık tercih edilmemektedir.

PdC1-İNH konsantresinin işlemden önceki 1 saat içinde 20 IU/kg dozunda İV verilmesi önerilmektedir. Bir çalışmada profilaksi almayan hastalarda atak riski %30 civarında iken 500 IU pdC1-İNH konsantresi alanlarda bu riskin %15 ve 1000 IU olanlarda %5 civarında olduğu gösterilmiştir. Doz 20 IU/kg verildiğinde ortalama ölçülere sahip bir hastaya 1500 IU konsantre verilmiş olacak ve %5’lik atak riski daha da azalmış olacaktır (5). Ek olarak, atak için gerekli olabilecek en az iki ilaç daha işlem sırasında hazır bulundurulmalıdır.

Avrupa’da erişkinlerde Cinryze® işlemden önceki 24 saatte 1000 IU veya Berinert® işlemden önceki 6 saat içinde 1000 IU verilmek üzere ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde Cinryze® ve Berinert®, cerrahi işlem öncesi profilaksi endikasyonu almış ve Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği’ne göre geri ödeme kapsamındadır. (8) Avrupa’da pediatrik ruhsatlandırma ise 10-25 kg aralığındaki çocuklar için 500 IU Cinryze® veya 15-30 IU/kg Berinert® şeklinde yapılmıştır. PdC1-İNH konsantresi stres etkeninden 1-12 saat önce 20 IU/kg verilir. Berinert® ile yapılan RKÇ’de ise 10 IU/kg ile 20 IU/kg dozları plasebo ile karşılaştırılmış, rahatlamaya kadar geçen ortalama süre

yüksek dozda (yarım saat), düşük doz (1.2 saat) ve plasebo (1.5 saat) grubuna göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (3, 9).

PdC1-İNH konsantresi ile karşılaştırıldığında daha az veri ve deneyim olmasına rağmen rhC1-İNH konsantresi de (50 mg/kg) KSP'de başarıyla uygulanmıştır (5,8). Ruconest® ile yapılan KSP'de, işlemden bir saat önce yapılan enjeksiyonlarda belirgin atak koruması sağladığı gösterilmiştir (10).

KSP'de zayıflatılmış androjenler ve TDP kullanımı pdC1-İNH bulunmadığında ve özellikle HAÖ'e özgü tedavi ilaçları bulunmadığında düşünülebilir. KSP için androjenler seçildiğinde, danazole işlem veya tetikleyiciden 5 gün önce başlanmalı ve işlemden 2-3 gün sonrasına kadar devam edilmelidir (4).

Hafif ve kısa süreli dental işlemler sırasında C1-İNH hazır bulundurulmalı ve hastanın daha önce bu işlemlere bağlı atak öyküsü yoksa profilaksiye gerek kalmamaktadır. Eğer C1-İNH yoksa anabolik androjen ya da antifibrinolitikler verilebilir. Eğer hafif müdahaleden daha fazlası yapılacaksa C1-İNH profilaksisi düşünülmelidir. C1-İNH'e ulaşamıyorsa işlemden 5-7 gün önce ve 2-5 gün sonraya kadar danazol profilaksisi 2,5-10 mg/kg/gün (400-600 mg/gün), maksimum 600 mg/gün olacak şekilde verilmelidir.

C1-İNH konsantresi temin edilemiyor ve danazol uygulamak için de vakit yoksa KSP için TDP da kullanılabilir. Cerrahi girişimden bir gece önce veya cerrahi günü 2 ünite TDP verilmesinin, eksik olan C1-İNH'ü yerine koyarak atakları önlediği gösterilmiştir. Girişimden 1-12 saat önce 1-2 ünite uygulanması önerilmektedir (5). **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**

B2R reseptör antagonisti (ikatibant) ve kallikrein inhibitörü (ekallantid) kısa yarılanma ömürleri ve veri yokluğu nedeniyle KSP'de kullanılmamaktadır (11). İtalya'da yayınlanan bir olguda endikasyon dışı olarak kullanılan ikatibantın KSP'de ataktan koruduğu gösterilmiş olsa da henüz uluslararası rehberlerde yer almamaktadır (12).

Normal C1-İNH HAÖ'de KSP için veri yoktur. Tanısı kesinleşmiş hastalarda C1-İNH HAÖ'deki aynı yaklaşım kullanılabilir (3).

Tablo 1. Herediter anjioödemde kısa süreli profilaksisinde kullanılan ilaçlar (3*)

İlaç	Ticari isimler	Doz
PdC1-İNH	Cinryze®	İşlemden 1-6 saat önce 20 IU/kg (Cinryze®)
	Beriner®	İşlemden 1-24 saat önce 1000 IU (Beriner®)
RhC1-İNH	Ruconest®	50 U/kg (pdC1-İNH konsantresi kadar veri yok)
Danazol	Danasin®	400-600 mg/gün, işlemden 5-7 gün önce başlanıp, 2-5 gün sonra bırakılacak şekilde
Plazma	TDP	10 mL/kg, ortalama 1-2 ünite

*: Tablo3. Kaynaktan uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10.
2. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2019; 56:207.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.
4. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, et al. Clinical manifestations of hereditary angioedema and systematic review of treatment options. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2021;6: 394-403.
5. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The international/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 2019;15: 72-100.
6. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1-INHibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363:513.
7. Andr si N, Veszeli N, Holdonner  , et al. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. Int Immunopharmacol 2020;80:106216.
8. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20211216_11, Ek 4 Listeleri, Ek 4-G-Sadece Yatarak Tedavilerde Bedelleri  denecek İlaçlar Listesi, 51. Madde
9. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol 2021; Vol. 31(1): 1-16.
10. Angeletti C, Angeletti P M , Mastrobuono F, et al. Bradykinin B2 receptor antagonist off label use in short-term prophylaxis in hereditary angioedema. Int J Immunopathol Pharmacol. Oct-Dec 2014;27(4):653-9.

19. Herediter anjioödemde uzun süreli profilaksi

1. Giriş

HAÖ'ün uzun süreli profilaksisi (USP), tekrarlayıcı anjioödem ataklarının toplam sayı ve şiddetini azaltmak, bu atakların hastaların yaşam kalitelerine olan olumsuz etkilerini mümkün olan en üst düzeyde gidermek ve hastaların normal bir yaşam sürmelerini sağlamak amacıyla uygulanan düzenli ilaç uygulamalarını ifade eden tedavi yaklaşımıdır (1-3). Bu tedavi yaklaşımının amacı, hastalığın tam kontrolünü sağlamak ve hastaların hayatlarına olan olumsuz etkilerini mümkün olan en alt seviyeye çekmektir **(Kanıt kalitesi: Düşük, Öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**.

HAÖ kılavuzları, HAÖ tanısı konan her hastanın USP açısından değerlendirilmesini önermekte ve USP için kullanılan ilaçlar konusunda öneriler sunmaktadır (1-3). Atakların sıklık, süre ve şiddetini azaltmak için tüm hastalarda uzun süreli profilaksi düşünülmelidir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Hasta her ziyaretinde, hastalığın aktivitesi ve hastanın hayatına olan olumsuz etkileri baz alınarak USP açısından değerlendirilmeli, hastanın bu konudaki tercihleri de göz önünde bulundurulmalıdır **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Ancak USP'nin hangi hastaya ne zaman, hangi şartlarda başlatılacağına, nasıl sürdürüleceğine veya sonlandırılacağına dair net kurallar halen mevcut değildir (1-3). Atak sıklığı, şiddeti ve süresi, komorbid durumlar, hastanın acil tedaviye erişim olanakları, hastanın tedaviyi kendi kendine uygulama istek ve becerisi, yasal uygulamaların buna ne derece imkân verdiği ve yaşam kalitesi üzerindeki bireysel etkiler USP'ye başlamak, devam ettirmek ve bu tedavi yaklaşımını sonlandırmak için dikkate alınmalıdır. Tüm HAÖ hastaları, uygun adaylarsa, HAÖ'ye özgü tedavileri kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Hastalar tedaviyi kendi kendilerine uygulayamıyorsa, tüm uygun tedavilere zamanında erişim sağlamak için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Tüm bu faktörler zaman içinde önemli ölçüde değişebileceğinden, hastalar düzenli olarak izlenmeli, USP'yi başlatma, sürdürme, değiştirme veya durdurma gerekliliği gözden geçirilmeli, bu tedavi yaklaşımının kâr ve zararları, hasta veya hastanın yasal sorumluları ile tartışılmalıdır. USP'yi başlatma veya durdurma kararı birçok faktöre bağlıdır ve hasta ile HAÖ uzmanı tarafından beraber verilmelidir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. USP'nin başarısı, hastaların uyum ve motivasyonlarına bağlı olduğu için hastaların bu konudaki tercihleri her zaman dikkate alınmalıdır.

USP, atak sayı ve şiddetini azaltmada başarılı olsa dahi, ciddi atak riskini tamamen

ortadan kaldırmamaktadır (1-3). Bu nedenle, USP alan tüm hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli, akut HAÖ atağı meydana gelmesi durumunda hangi ilacın nasıl kullanılacağı konusunda düzenli olarak eğitilmeli ve akut atak tedavisinde kullanacakları ilaçları yanlarında bulundurmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

C1-İNH HAÖ ve normal C1-İNH HAÖ, benzer klinik tablolara neden olsa da, etiopatogenezlerinde önemli farklılıklar bulunduğundan, bu hastalıkların profilaktik tedavi yaklaşımlarında da bazı ayrımlar söz konusudur. Bu farklılıklar nedeniyle C1-İNH HAÖ ve normal C1-İNH HAÖ'nün USP'si ayrı başlıklar altında incelenmektedir.

2.C1-İNH HAÖ'de Uzun Süreli Profilaksi

Tablo-1'de C1-İNH HAÖ'nün USP'si için kullanılan ilaçlar; etkinlikleri ve yan etki profillerine göre ilk tercih edilen ilaçları kapsayan birinci basamak tedaviler ile bunlara ulaşamadığı durumlarda kullanımı önerilen ikinci basamak tedaviler olarak iki ana başlık altında toplanmaktadır. İV uygulanan pdC1-İNH (Cinryze®, Takeda), SK uygulanan pdC1-İNH (Haegarda®, CSL-Behring), SK uygulanan lanadelumab (Takhzyro®, Takeda) ve günde tek doz oral yolla kullanılan berotrsat (Orladeyo®, BioCryst), onay aldıkları ülkelerde birinci basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir. İV pdC1-İNH, SK pdC1-İNH, SK Lanadelumab, PO Berotrsat ulaşım imkânı varsa hastaların uzun süreli profilaksisinde ilk tercih olmalıdır **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. İkinci basamak tedavi seçenekleri ise atenüe androjenler olarak danazol, stanozolol, oksandrolon, tibolon, atenüe olmayan 17- α alkilenmiş androjenler olarak metil-testosteron, oksimetolon ve antifibrinolitik ilaçlar olarak traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asiti içermektedir (1-3).

Uluslararası kılavuzlar, imkân olduğunda birinci basamak tedavilerin tercih edilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır (1-3). İkinci basamak tedaviler, birinci basamak ilaçların mevcut olmadığı durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. USP kullanan tüm hastalar, ilaç doz ve yan etkilerinin monitörizasyonu, hastalık aktivitesi ve hayat kalitesine olan etkileri açısından düzenli olarak takip edilmelidir (1-3) **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

2.1 Birinci basamak USP ilaçları

C1-İNH ile replasman tedavisi, plazma C1-İNH seviyelerini yükselterek akut atak sıklık ve şiddetini mümkün olan en alt düzeye indirmek için kullanılmaktadır. Kontrollü çalışmalara göre C1-İNH HAÖ hastalarının USP'sinde gerek İV, gerekse SK olarak

uygulanan pdC1-İNH konsantreleri, atak sıklık, süre ve şiddetini azaltır (4, 5). İV ya da SK pdC1-İNH uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. pdC1-İNH tedavisi, ilk olarak İV olarak uygulanmıştır. Bu uygulama halen en yaygın uygulama şeklidir. pdC1-İNH, USP için düzenli aralıklarla tekrarlayan İV uygulamalarına ihtiyaç duyulması nedeniyle uzun vadeli nispeten zayıf tolere edilebilirliğine rağmen, oldukça makul etkinliğe sahip ve hastalığın sebebine yönelik kullanılan ilk ilaç uygulaması olmuştur. Kalıcı bir port sistemi yoluyla verilmesi, bazı trombotik olayların gözlemlenmesi ve porta ait enfeksiyon gibi zorlayıcı sorunlar nedeni ile önerilmemektedir (6). **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf negatif)**. Cinryze®, yetişkinler ve adölesanlarda HAÖ tedavisinin rutin USP'si için İV uygulama yolu ile 2008 yılında FDA onayını alan ilk tedavi seçeneği olmuştur. EMA, USP için Cinryze®'a 2011 yılında onay vermiştir. Cinryze® profilaksisi, plasebo ile karşılaştırıldığında akut atak tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımını gerektiren durumlarda önemli oranda azalmaya yol açmıştır (4). USP için 2.6 yıla kadar Cinryze® alan C1-İNH HAÖ'lü hastalarda, bu yaklaşımın oldukça etkili, sürdürülebilir ve güvenli olduğu teyit edilmiştir (7).

Cinryze® için onaylanan doz rejimi, her üç ile dört günde bir İV 1000 IU uygulanması şeklindedir. Haftada iki gün 1000 IU uygulanmasına rağmen yakınmaları tam kontrol altına alınamayan olgularda, dozun (haftada iki kez 2500 IU'ye kadar) ve/veya uygulama sıklığının (haftada 3 kez) artırılması önerilmektedir **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. (Tablo 1). Cinryze®'ın USP'de kullanım endikasyonu 2018'de, 6-11 yaş arası çocuklara genişletilmiştir (8).

Ülkemizde Cinryze®, şiddetli ve tekrarlayıcı atakları olan erişkin, adölesan, 6 yaş ve üzeri çocuk HAÖ hastalarında, tekrarlanan akut tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığı veya oral profilaksi tedavilerinin tolere edilemediği veya oral profilaksi tedavileri ile yeterli korumanın sağlanamadığı durumlarda anjioödem ataklarının rutin önlenmesi endikasyonuna sahiptir (9). Buna karşın, günümüzde Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre Cinryze® yalnızca akut tedavide ve operasyon öncesi profilaksi tedavisinde ödeme kapsamındadır (9).

Diğer bir İV pdC1-İNH ajanı olan Berinert® (CSL-Behring), 500 ve 1500 IU dozlarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen, henüz USP için onaylanmamıştır. Uluslararası bir kayıta toplanan verilerin analizi, USP için uygulanan Berinert®'in çok iyi bir etkinlik ve güvenlik profili olduğunu; tedavi gerektiren atakların oranında anlamlı ölçüde azalmaya

yol açtığını göstermiştir (10). İV pdC1-İNH ile ilacın kendisinden ziyade port kateterlerinin kullanımıyla veya trombotik olaylar için altta yatan risk faktörleriyle ilişkili olduğu belirtilen birkaç tromboembolik olay bildirilmektedir (6). pdC1-İNH konsantresi verilirken tromboembolik olaylar için mevcut risk faktörleri olan hastaların dikkatle izlenmesi önerilmektedir (**Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). Bir rhC1-İNH olan Ruconest®, henüz USP için onaylanmamıştır. Ancak atakların sıklığında klinik olarak önemli bir azalma sağladığı ve haftada bir veya iki kez rutin profilaksi için uygulandığında iyi bir güvenlik profili taşıdığı gösterilmiştir (11).

İV C1-İNH ile USP için uzun vadeli venöz erişimi sürdürmek kolay değildir. Pek çok hasta, kendi kendine İV infüzyon konusunda zorluklar yaşar (12). Uzun süreli tekrarlayan İV enjeksiyonlar, damarlarda zararlanmaya neden olabilir. Bu durum, hastalar arasında da önemli bir endişe ve memnuniyetsizlik sebebi olabilir. Bu endişeler, hyaluronidaz destekli SK olarak uygulanabilir pdC1-İNH formlarının önünü açmıştır. 12 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde haftada iki defa 60 IU/kg'lık bir dozda SK olarak uygulanan pdC1-İNH ile ataklarda plaseboya göre önemli bir azalma sağlandığı gösterilmiş ve 16 haftalık tedavi süresince akut atak için gereken ilaç ihtiyacının %100 azaldığı bildirilmiştir (13). 2017 yılında SK pdC1-İNH, ABD ve Avrupa'da USP seçeneği olarak tescil edilmiştir (Amerika'da Haegerda®, Avrupa'da Berinert SC®, CSL Behring). Bu tedavi yaklaşımının, önemli ölçüdeki uzun süreli profilaktik etkinliği, hastaların çoğunun ataktan kurtulduğu, açık etiketli bir uzatma çalışmasında da gösterilmiştir (14). Bu tedavi yaklaşımı aynı zamanda HAÖ ile ilişkili yaşam kalitesi ölçütlerinde anlamlı düzeltilmeler de sağlamaktadır (15). SK C1-İNH, çok iyi tolere edilir ve oldukça yüksek bir güvenlik profiline sahiptir. En sık bildirilen yan etkiler; nazofarenjit, aşırı duyarlılık, baş dönmesi ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (14). Bu USP yaklaşımı ile ilgili endişe, bu ürünlerin üretimi için gerekli olan büyük miktarda donör plazması nedeniyle ürün üretiminin uzun vadeli sürdürülebilirliği ile ilişkilidir.

Lanadelumab (Takhzyro®, Takeda), HAÖ ataklarının profilaksisi için ABD ve Avrupa Birliği'nde onaylanan ilk monoklonal antikordur. Tamamen insan kökenli, κ hafif zincirli, monoklonal immünoglobulin G1'dir. Plazma kallikreine yüksek afinitesi bulunur. Yaklaşık 2 hafta kadar bir yarılanma ömrüne sahiptir (16, 17). Faz 3 HELP çalışması, 4 haftada bir SK uygulanan 150 ve 300 mg ile, iki haftada bir uygulanan 300 mg ile sürdürülen üç farklı doz rejimini karşılaştırmıştır (18). Yirmi altı haftalık tedavi süresi boyunca, bu uygulamaların tümü, HAÖ ataklarını önemli ölçüde azaltmıştır. En yüksek konsantrasyonun, ataklarda %86.9 azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Alt grup

analizleri bu durumun yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına ve temel HAÖ klinik özelliklerine bağlı olmadığını göstermiştir. Lanadelumab, HAÖ atak oranlarını hızla azaltır ve bu etkisi uzun sürelidir (19, 20). Lanadelumab uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Lanadelumabın güvenlik profili oldukça iyidir ve şimdiye kadar yapılan uygulamalarda hiçbir önemli güvenlik uyarısı bildirilmemiştir (20). En yaygın yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde ağrı (%42.9), viral üst solunum yolu enfeksiyonu (%23.8), baş ağrısı (%20.2), enjeksiyon bölgesinde eritem (%9.5), enjeksiyon bölgesinde morarma (%7.1) ve baş dönmesi (%6.0) olmuştur. Yan etkilerin şiddeti, hafif ile orta düzey arasındadır. İki aşırı duyarlılık reaksiyonu rapor edilmiştir (18). HELP çalışmasının açık etiketli uzatma çalışmasının analizi, hastaların yarısında görülen advers olaylar ile tüm alt gruplarda karşılaştırılabilir iyi güvenlik profilini doğrulamıştır (21). Lanadelumabın başlangıç dozu, 2 haftada bir SK uygulanan 300 mg'dır. Belli bir süre sonra iyi bir kontrol sağlanan hastalarda, 4 haftada bir 300 mg'lık doz rejimine geçilebileceği bildirilmiştir (Tablo 1).

Berotrastat, erişkinler ile 12 yaş ve üzeri adölesanlarda HAÖ ataklarının profilaksisi için Aralık 2020'de FDA ve Haziran 2021'de EMA tarafından onaylanmıştır. Berotrastat uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Orladeyo® (BioCryst Pharmaceuticals), ticari adı altında reçete edilen oral, günde bir kez uygulanan bir plazma kallikrein inhibitörüdür. APeX-1 adı verilen faz 2 çalışması, HAÖ'li 75 hastada berotrastatin günde bir kez 62.5 mg, 125 mg, 250 mg ve 350 mg gibi farklı dozlarının etkinliğini, güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmıştır. 125 mg ve üzeri günlük dozlar, HAÖ ataklarının sayısında plaseboya kıyasla %73.8 oranında azalma sağlamıştır. Yaşam kalitesi skorlarında iyileşme, 125 mg ve 250 mg doz rejimlerinde gösterilmiştir (22). Bu pozitif sonuçlar, APeX-2 faz 3 çalışmasında da doğrulanmıştır (23). 12 yaş ve üzeri 121 hastanın değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmada, plaseboya kıyasla hem 110 mg hem de 150 mg dozlarda atak sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir. Bu etki, ilaç uygulamasının ilk ayında başlamış ve çalışmanın 24 haftalık süresinin tamamı boyunca sürmüştür. Berotrastatin 150 mg'lık dozunun, en uygun fayda-risk oranına sahip olduğu gösterilmiştir. İlaçla ilgili ciddi yan etki bildirilmemiş, en sık karın ağrısı, kusma, ishal ve sırt ağrısı raporlanmıştır (Tablo 1).

2.2. İkinci basamak USP ilaçları

Atenüe androjenler, geleneksel olarak uzun yıllar boyunca HAÖ'in USP'si için kullanılmış ilaçlardır. En yaygın olarak danazol ve stanozolol reçete edilir. Kesin mekanizma tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte, etkilerini C1-INH düzeyini artırarak gösterdikleri

kabul edilir (24). Larinks ödemi de dâhil olmak üzere HAÖ atak sıklık ve şiddetini azaltmadaki etkinlikleri, pek çok klinik gözlemde gösterilmiştir (25-28, 29). Atenüe androjenler uygun hastalarda uzun süreli profilaksi için etkili ilaçlardır. Birinci basamak ilaçlara ulaşım bulunmadığında, çocukluk (Tanner V altı) ve gebelik dönemleri haricinde doktor gözetiminde kullanılabilir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Oral uygulama yolu ile uygulanıyor olması, kullanımlarını kolaylaştırmaktadır. Androjenlerin kullanımı, birinci basamak ilaçlara ulaşım imkânı yoksa göz önünde bulundurulmalıdır **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**.

Ülkemizde bulunan danazol (Danasin® kapsül, Koçak) HAÖ'in USP'sinde endikasyon kapsamındadır (30). İlacın prospektüs bilgisinde, günlük dozun 400-600 mg olduğu, hastanın cevabına göre daha sonra %50 oranında azaltılabileceği; pediatrik kullanımının tavsiye edilmediği ve gebelik kategorisinin X olduğu bildirilmektedir (30). Genel olarak kabul edilen uzman görüşü, danazolün yan etkilerini en aza indirmek için gerekli optimal dozunun, günlük 200 mg ve altında olduğu yönündedir (31, 32).

Yan etkiler, sıklıkla kullanılan doz ile paralellik gösterir. Yan etkileri azaltmak için androjenler minimum etkili dozda kullanılmalıdır (Tablo 1). Bu ilaçlar, hiperlipidemiye, erken ateroskleroza, hepatotoksisiteye, hepatoselüler adenoma neden olabilir (2, 33, 34). Menstrüel bozukluklar, hirsutizm, maskülinizasyon, seste kalınlaşma, akne, kas kitlesinde artış ve kilo alımı, emosyonel labilite, huzursuzluk, agresif davranışlar ve depresyon da, bu grup ilaçların olası yan etkilerindendir (35). Bu ilaçlar, androjene bağımlı malignite ve hepatiti olan hastalarda, puberteden önce, hamilelik ve emzirme dönemlerinde kontrendikedir. Dişi fetüsün virilizasyonuna neden olabilirler (36, 37). Karaciğer enzimleri, lipid profili, tam kan hücresi sayımı, α -fetoprotein ve idrar bakısını içeren laboratuvar testlerinin her 6 ayda bir, batin ultrasonografisinin karaciğer adenomlarının erken teşhisi için yıllık olarak yapılması önerilmektedir (38) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Ülkemizde tek merkezde yapılan 60 HAÖ hastasının dâhil edildiği %71,7'sinin danazol profilaksi tedavisi ile takip edildiği, ortalama danazol kullanım süresinin $63,51 \pm 35,1$ ay (min-max:6-140) ve ortalama danazol dozunun 200 mg/gün olan bir çalışmada danazol profilaksisinin atak sıklığını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Hastalar arasında danazolü düzenli kullanmamanın en önemli nedeninin yan etki gelişimi korkusu olduğu ancak kullananlar arasında sekonder amenore (n=2) ve hipertansiyon (n=1) dışında yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (39). Antifibrinolitik ajanlar; traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit HAÖ'in USP'sinde önerilmemektedir (1-3). Bununla birlikte bu ilaçlar bu amaçla kullanılmışlardır (40). Genel olarak etkinliklerinin, anabolik steroidlerden daha az olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte atenüe androjenlerle antifibrinolitik ilaçların etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Birinci basamak tedavilerin mevcut olmadığı ve androjenlerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir (1-3). **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Buna karşın androjenlere göre daha iyi tolere edilmeleri, adölesan, çocuk ve gebelerde kullanılabilmeleri, bu ilaçları uygun bir alternatif konumuna koymaktadır (40, 41). Oral

yolla uygulanan traneksamik asid, tercih edilen antifibrinolitik (42) ve USP için önerilen dozu, bölünmüş dozlar halinde 1-3 gr/gün şeklindedir. Doz, 6 gr/güne kadar artırılabilir (Tablo 1). Gebelik kategorisi B'dir. Hormonal doğum kontrolü kullanan kadınlarda traneksamik asid kullanımı tromboemboli riskini arttırdığından birlikte kullanımları kontrendikedir. Traneksamik asit anne sütüne maternal kandaki konsantrasyonun 1/100'ü kadar geçtiğinden, bebekte antifibrinolitik etki yapması beklenmemektedir. Yan etkiler nadirdir. Bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir ve alerjik deri döküntüleri gelişebilir. Renk görme bozuklukları, derin ven trombozu, pulmoner emboli nadirdir. Yan etkiler, sıklıkla dozun azaltılması ile ortadan kalkabilir. Edinilmiş renk görme bozukluğu olan hastalarda, subaraknoid hemorajide, aktif intravasküler pıhtılaşması olan hastalarda ve tromboembolik hastalık geçirenlerde kontrendikedir. Ülkemizde traneksamik asid (Transamin®, TEVA) USP endikasyonu kapsamında kullanılabilir (43).

3.Normal C1-INH HAÖ'de Uzun Süreli Profilaksi

Normal C1-INH HAÖ'de henüz USP için onaylanmış özel bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, C1-INH HAÖ'nün USP'sinde kullanılan antifibrinolitikler, androjenler ve pdC1-INH konsantrelerinin, bu grup hastalarda kullanımı ile ilgili olumlu deneyimler bulunmaktadır. Östrojen içeren oral kontraseptiflerin kesilmesinin ardından HAÖ-FXII'li 16 kadın hastada, progestinlerle USP'nin oldukça iyi sonuçlar verdiği gözlenmiş, atak oranlarında %99.8'lik azalma sağlanmıştır (44). HAÖ-FXII hastalarında progestinlerle benzer sonuçlar diğer gruplar tarafından da gözlenmiştir (45, 46). Traneksamik asid ve atenüe androjenler, HAÖ-FXII'li hastaların ataklarının azaltılmasında etki göstermiştir. Hastaların bazılarında neredeyse tam hastalık kontrolü sağlanmış, geri kalanında ise kısmi düzelme gelişmiştir. HAÖ-PLG'li hastalarda traneksamik asid, progestin ve androjenlere kıyasla en etkili ilaç gibi görünmektedir (47). HAÖ-ANGPT1'de, profilaksi amacıyla traneksamik asid ile tedavi edilen iki hastada semptomlarda azalma görülmüştür (48). pdC1-INH'nin normal C1-INH HAÖ'lü gebelerde atak sıklığını azalttığını gösteren birkaç vaka raporu bulunmaktadır (49).

Tablo 1. C1-İNH HAÖ'nün Uzun Süreli Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar*

Etken madde ilaç	Kullanım yaşı	Doz ve Uygulama Yolu	Etki Mekanizması	Kendi kendine Uygulama	Olası Yan Etkiler
PdC1-İNH, Cinryze®	6 yaş ve üzeri	6-11 yaş: 500 IU/ 3-4 gün IV AAdölesan ve erişkin: 1000 IU/ 3-4 gün IV 2500 IU'ye kadar doz artırılabilir	Plazma kallikrein, FXIIa, FXIIIf, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 ve plazmin inhibisyonu	Evet	Sık: hipersensitivite, raş, kaşıntı, eritem, Nadir: bulantı, öksürük, baş dönmesi, baş ağrısı, enjeksiyon yeri sorunları, tromboemboli, artralji, myalji, Nadir: anafilaksi Teorik: Enfeksiyon ajan transmisyonu
PdC1-İNH, Haegarda®	12 yaş ve üzeri	60 IU/kg SK haftada iki defa	Plazma kallikrein, FXIIa, FXIIIf, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 ve plazmin inhibisyonu	Evet	Çok sık: Lokal reaksiyonlar, nazofarenjit Sık: hipersensitivite, kaşıntı, raş ürtiker, baş dönmesi Nadir: anafilaksi Teorik: Enfeksiyon ajan transmisyonu, tromboemboli
Lanadelumab, Takhzyro®	12 yaş ve üzeri	2 haftada bir 300 mg SK 6 aydan daha uzun süre atak olmadıysa 4 haftada bir 300 mg	Plazma kallikrein inhibisyonu	Evet	Sık: Lokal reaksiyonlar, nazofarenjit, baş ağrısı, baş dönmesi Nadir: anafilaksi
Berotralsat, Orladeyo®	12 yaş ve üzeri	Günde 150 mg PO, yemeklerle birlikte	Plazma kallikrein inhibisyonu	Evet	Karın ağrısı, kusma, ishal, sırt ağrısı QT uzaması, ritm bozuklukları
Danazol, Danasin®	Erişkinler Bazı ülkelerde pediatrik kullanım	Erişkin: 200 mg/g PO (100 mg 3 günde 1'den 600 mg/g'e kadar) Pediatrik: 50 mg/g PO (haftada 50 mg-günlük 200mg)	Tam bilinmiyor. C1-İNH düzeylerinin artırılması	Evet	Sık: Kilo alımı, virilizasyon, akne, libido değişikliği, kas ağrısı ve kramp, baş ağrısı, depresyon, yorgunluk, bulantı, konstipasyon, adet düzensizliği, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz Nadir: Çocukluk çağında büyüme geriliği, diş fetüste virilizasyon, kolestatik sarılık, peliozis hepatis, hepatoselüler adenoma
Stanozolol, Winstrol®	Erişkin ve çocuklar (ABD)	Erişkin: 2 mg/g PO (3 günde 1 mg-6 mg/g) Pediatrik: 0.5 mg/g PO 0.5 mg/hafta-2 mg/g)	Tam bilinmiyor. C1-İNH düzeylerinin artırılması	Evet	Danazol gibi
Traneksamik asid, Transamine®	Erişkinler Bazı ülkelerde pediatrik kullanım	Erişkin: 1 g PO günde 2 defa (0.25 g günde 2 defa-1.5 g günde 3 defa) Pediatrik: 20 mg/kg PO günde 2 defa (10 mg/kg günde iki defa-25 mg/kg günde 3 defa)	Plazminojen aktivasyonunu ve plazmin aktivitesinin inhibisyonu	Evet	Sık: Bulantı, vertigo, ishal, postural hipotansiyon, yorgunluk, kas krampları, kas enzimlerinde yükselme Seyrek: renk görme bozuklukları, tromboz

*:Tablo 1. kaynaktan uyarlanmıştır.

PdC1-İNH (İV, SK), lanadelumab, berotralsat bulundukları ülkelerde USP'de ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2019) 15:72, <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>.
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:132-50.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*.2022;00:1-30. DOI: 10.1111/all.15214.
4. Zuraw BL, Baker J, Cartwright WE, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513–22.
5. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
6. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):902-909.
7. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*. 2012;125(9):938 e1-7.
8. Aygoren-Pursun E, Soteres D, Moldovan D, et al. Preventing Hereditary Angioedema Attacks in Children Using Cinryze(R): Interim Efficacy and Safety Phase 3 Findings. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(2):114-119.
9. https://www.takeda.com/49177d/siteassets/tr-tr/home/what-we-do/urun-listesi/ksa-urun-bilgisi/cinryze_kub.pdf.
10. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13-19.
11. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390(10102):1595-1602.
12. Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, et al. Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(1):59-64.
13. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, et al. Subcutaneous administration of human C1 inhibitor with recombinant human hyaluronidase in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):489-500.
14. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-802 e2.
15. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-related quality of life with subcutaneous

- C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1733-1741.e3.
16. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem.* 2014;289(34):23596-23608.
 17. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376(8):717-728.
 18. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-2121.
 19. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020;75(11):2879-2887.
 20. Kiani S, et al. Efficacy of lanadelumab is durable over time: Findings from the HELP Study and HELP OLE. EAACI 2020. OAS 21 Recorded scientific content #1096.
 21. Maurer M, et al. Lanadelumab is well-tolerated and effective across patient subgroups: findings from the HELP open-label extension study. EAACI 2020. OAS 21 Recorded scientific content #1287.
 22. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2018;379(4):352-362.
 23. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)31484-6.
 24. Prada AE, Zahedi K, Davis AE, 3rd. Regulation of C1-inhibitor synthesis. *Immunobiology.* 1998;199(2):377-388.
 25. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, et al. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65(1):75-79.
 26. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-161.
 27. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med.* 1977;86(3):306-308. 90.
 28. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(4):768-773.
 29. Agostoni A, Marasini B, Cicardi M, et al. Intermittent therapy with danazol in hereditary angioedema. *Lancet* 1978; 1(8061):453.
 30. <http://kocakfarma.com/urun-aciklama.aspx?bolumSeo=kisabilgi&id=48&lang=tr>
 31. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.

32. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
33. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, et al. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):194-196. 92.
34. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol*. 2002;36(5):707-709.
35. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, et al. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:205.
36. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(3):212-215.
37. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med*. 1982;96(5):672-673.
38. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147-157.
39. Demir S, Ünal D, Olgaç M, et al. Evaluating adherence to long-term prophylaxis treatment with danazol in adult hereditary angioedema patients: A real life study. *Marmara Medical Journal*. 2019;32:7-13.).
40. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287(9):452–4.
41. Longhurst H, Zinser E Prophylactic therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(3):557–570.
42. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114 (3 Suppl):S51-131.
43. <https://www.teva.com.tr/globalassets/turkey-files---global/pdf-catalog/transamine-500-mg-film-tablet-kub.pdf>.
44. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the FXII gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320-324.
45. Pinero-Saavedra M, Gonzalez-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):520-526.
46. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209-1216.e8.
47. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare*

Dis. 2020;15(1):52.

48. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):1009-1017
49. Gibbons KR, Abraham T, Sandhu M, et al. Successful perinatal management of hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor and factor XII mutation using C1 esterase inhibitor therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6):558-559.

20. Herediter Anjioödem Hastalarında Takip ve Tedavi Monitörizasyonu

1. Giriş

HAÖ'nün tanı olanakları ve tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, farklı ülkelerdeki düzenleyici kurumların onayı ve imkânlar doğrultusunda değişebilmektedir. Dolayısıyla hastaların takip ve tedavi monitörizasyonu yaşanan bölgeye göre farklılık gösterebilir (1-3).

2. Hastalığın yönetiminde takip ve tedavi planlarının amaç ve kapsamı

HAÖ semptomlarının özelliği, sıklığı ve şiddeti, hem hastalar arasında hem de aynı hastada zaman içinde değişebilir. Dolayısıyla takip ve tedavi planları, her hastanın tıbbi ihtiyaçları, yaşam koşulları ve tercihleri yanısıra spesifik ilaçlara cevabı ve toleransı gibi konular dikkate alınarak hastaya göre uyarlanıp bireyselleştirilmelidir (4).

HAÖ'nün nadir bir hastalık olması ve tedavisinin özellikli olmasından dolayı, hastalar bu hastalığı izleyebilme ve tedavi edebilme konusunda tecrübeli ve mevcut tüm tedavi seçeneklerine hâkim, konunun uzmanı olan bir hekim tarafından yönetilmelidir (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Hekim ve hasta/ailesi arasındaki işbirliği, sık aralıklarla iletişimle birlikte karar verme süreçlerine beraber katılmayı kolaylaştırmak ve zaman içinde optimal tedaviyi sürdürebilmek açısından çok önemlidir (4).

HAÖ tedavi planının amaçları; mümkün olduğu kadar hastanın yaşamını tüm iş, okul, aile ve boş vakit aktivitelerini anjioödem semptomlarından dolayı kısıtlama olmaksızın arzu ettiği şekilde sürdürdüğünden emin olarak normal şekilde yaşamasını sağlamaktır (4). Kısaca HAÖ tedavisinin amacı, atakların olmaması, yaşam kalitesinin normal olması ve tam kontrolün sağlanmasıdır (5).

3. Kişiselleştirilmiş hasta eylem ve tedavi planları

HAÖ; öngörülemeyen, ağrılı, yaşamı tehdit edebilen ataklarla karakterize bir hastalıktır. Bu bakımdan hastalar ve aileleri üzerinde büyük bir yük oluşturabilir. Uzman hekim ve hasta arasındaki işbirliği ile o hastaya özel olarak bir tedavi planı geliştirilmelidir. Bu plan, evde bakım ve kendi kendine ilaç uygulanması ve koruyucu önlemleri kapsar (Bakınız Bölüm 23. Herediter anjioödemde hasta ve aile eğitimi) (5).

Tüm hastaların eylem planı olması önerilmektedir. (**Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Etkili bir atak tedavisi planı, HAÖ atağını tedavi etmek için kullanılacak ilaçların nasıl kullanılması gerektiğini açık talimatlar halinde içermelidir. Bu amaçla hastalar yanlarında, bir atağı nasıl yönetmeleri gerektiğini açıklayan talimatlar içeren HAÖ kimlik kartını ve acil durumda kullanacakları ilaçları taşımalıdır (Bakınız Bölüm 23. Herediter anjioödemde hasta ve aile eğitimi). USP alan hastalar da yanlarında bir atak halinde kullanmak üzere acil tedavi ilaçlarını ve eylem planlarını taşımalıdır (Bakınız Bölüm 23. Herediter anjioödemde hasta ve aile eğitimi)(5).

4. Atak durumunda evde hastanın kendi başına ilacı uygulaması

Hastaların ev ortamında yanında taşıdığı ve uygulamasını öğrendiği (bakım verecek kişiye öğretildiği) ilaçlarla bir atağı erkenden tedavi etmesi, atakların süresini ve ciddiyetini, morbiditeyi, oluşacak hasarları azaltır ve yaşam kalitesini, üretkenliği iyileştirir. Aynı zamanda hastalığın tedavi maliyeti de azalmaktadır (5).

Tedavinin başarısı, tedaviyi uygulayacak kişinin becerisine oldukça bağlıdır. Subkutan yol, tüm yaş gruplarında daha güvenli uygulama imkânı sağlar. Evde tedavi, hastanın bakımını üstlenecek bir erişkinin evde bulunduğu durumlarda çocuk hastalar için de uygun görülmektedir. İleri yaş, ev tedavisi için engel değildir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli negatif)**. Tüm hastalar atak durumunda C1-İNH konsantresi ve subkutan ikatibantı kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)** (5).

Tüm hastalara 2 atak için acil durumda tedavi amacıyla yeterli ilaç temin edilmelidir ve hastalar her zaman yanlarında bu ilaçları taşımalıdır (4,5). **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

5. Kısa süreli profilaksi (KSP) ve uzun süreli profilaksi (USP) uygulamalarındaki takip özellikleri

HAÖ'li tüm hastaların HAÖ ataklarını başlatabilen olası tetikleyiciler hakkında eğitilmesi önerilmektedir (5) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Tüm HAÖ hastalarında riskli durumlardan önce KSP kararı gözden geçirilmelidir.

USP ise hastalığın aktivitesi, atakların sıklığı, hastanın yaşam kalitesi, sağlık bakım olanaklarının mevcudiyeti, acil durumda gerekli uygun tedaviyle yeterli kontrolün sağlanamaması gibi durumlar dikkate alınarak tüm semptomatik C1-İNH HAÖ hastalarında düşünülmelidir (5). Bu faktörlerin tümü zamanla değişebilir. Bu nedenle tüm hastalar her vizitte en az yılda bir kez bu açıdan değerlendirilmelidir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Her vizitte USP için hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalık etkisi ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır (5).

Başarılı USP, tedaviye çok iyi bir uyum gerektirir. Bu nedenle hastanın tercihleri de göz önüne alınmalıdır. USP alan hastalar, tedavinin etkinliği ve güvenliği açısından düzenli şekilde değerlendirilmeli ve ilaç dozu ve/veya tedavi aralığı, klinik cevaba göre ayarlanmalıdır (5).

Üst havayolu ödemi ve diğer ataklar USP'ye rağmen görülebilir. Bu nedenle USP kullanan tüm hastalar acil durumda gerektiğinde kullanmaları için C1-İNH konsantresi, ekallantid veya ikatibant gibi atak tedavisi ilaçlarına sahip olmalıdır (5).

Hastalık aktivitesinin artmasına neden olan yüz bölgesiyle ilgili atak yaşayan hastalarda USP düşünülmesi önerilmektedir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

USP sırasında hastalık yükünü en aza indirmek için doz ve/veya tedavi aralığının düzenlenmesi gerekmektedir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Atenüe androjen türevleri alan hastaların yakın takibi önemlidir. Özellikle istenmeyen androjenik ve anabolik etkileri, ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları dikkate alınmalıdır. Hastaların çoğunda yan etkiler gözlenir. Dozla ilişkilidir, virilizasyon kadında en korkulan komplikasyondur. Ayrıca menstrüel bozukluklar ve hatta amenore, libido azalması ve hirsutizm sıktır. Ayrıca kilo alma, baş ağrısı miyalji depresyon ve akne de görülebilir. Dişi fetüste bile virilizasyon yapabilir, gebelikte kontrendikedir (5). Tüm bu nedenlerle atenüe androjen kullanılan hastalara yılda 2 kez kan ve idrar tetkikleri, en az yılda 1 kez ultrasonla karaciğer incelemesi yapılmalıdır. USP'yi keserken ilacın dozunun azaltılarak tedricen bırakılması konusu tartışmalıdır (5).

USP'de antifibrinolitikler esas olarak C1-INH konsantresi yoksa ya da androjenler kontrendike ise kullanılabilir. Yan etkisi genellikle minimaldir. GİS rahatsızlığı (gıdayla ilaç alınarak azaltılabilir), miyalji/kreatin kinaz yükselmesi ve teorik olarak tromboz riskidir (4,5).

Tablo1'de HAÖ hastasının ilk değerlendirilmesi ve takibinde yapılması gerekenler, KSP ve USP seçenekleri ve uygulanan tedavi yöntemlerine göre takipteki özellikler belirtilmiştir (4).

Tablo 1. HAÖ Hastası İzlem Formu (4*)

Değerlendirme ve Uygulama	Başlangıç viziti	Takip vizitleri	Her 6 ayda bir	Her 12 ayda bir
İlk değerlendirme ve eğitim				
HAÖ eğitim materyallerini sağla	+			
HAÖ tetikleyicileri sorgula	+	+		
HAÖ eylem planı oluştur/gözden geçir	+	+		
HAÖ atak günlüğü oluştur	+			
Hekime ulaşma yöntemini belirle	+			
HAÖ tedavi seçeneklerini gözden geçir	+	+		
Gereğinde (acil durum için) tedaviyi reçete et	+	+		
Seyahat dönemindeki tedavi seçeneklerini gözden geçir	+	+		
Preoperatif profilaksi ihtiyacını gözden geçir	+	+		
Diğer güncel tedavileri gözden geçir	+	+		
HAÖ'nün yaşam kalitesi üzerine etkisini gözden geçir	+	+		
HAÖ aile taramasını planla	+			
Uzun dönem profilaksi seçeneklerini gözden geçir	+	+		
Evlilik ve gebelik planlamasını tartış	+	+		
Kendi kendine ilaç uygulama yöntemlerini gözden geçir	+	+		
Atak tedavisinin izlemi				
Atak günlüğünü gözden geçir		+		
Tedavi sıklığını gözden geçir		+		
Tedavi etkinliğini gözden geçir		+		
2 doz tedavinin elinde olduğundan emin ol		+		
Uzun dönem profilaksinin izlemi				
Tedavi etkinliğini gözden geçir		+		
Yan etkileri izle		+		
Tedavi dozunu düzenle		+		
İlaç yan etkilerinin izlemi				
<i>Androjenler</i>				
KCFT, TİT ve lipid paneli			+	
KC USG			+	+
Tansiyon, kilo, virilizasyon bulguları			+	
<i>Antifibrinolitikler</i>				
KCFT, kreatin, CPK, idrar analizi, aldolaz			+	
Göz muayenesi				+
<i>C1 İNH konsantresi</i>				
Uygulama sorunlarını değerlendir		+		
<i>Lanadelumab</i>				
Enjeksiyon alanı reaksiyonlarını değerlendir		+		
<i>Ekallantid</i>				
Hipersensitivite reaksiyonlarını değerlendir		+		
<i>İkatibant</i>				
Enjeksiyon yeri reaksiyonlarını değerlendir		+		
HAÖ' yü uzmanıyla değerlendir	+			+

*: Tablo 1. 4. kaynaktan uyarlanmıştır.

HAÖ: Hereditör Anjioödem, KC: Karaciğer, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, TİT: Tam idrar tetkiki, CPK: Kreatin fosfokinaz *Danazol 200 mg/gün ya da eş değerinden daha yüksek androjen dozunda

6.Takipte kullanılan hastalık aktivitesi, hastalığın yaşam üzerine etkisi ve kontrol düzeyini ölçen valide edilmiş ölçekler

HAÖ tedavisinin amacı, atakların olmaması, yaşam kalitesinin normal olması ve tam kontrolün sağlanmasıdır. Takipte özellikle USP'nin monitörizasyonu için hastalık aktivitesi, hastalığın yaşam üzerine etkisi ve kontrol seviyesini ölçen valide edilmiş ölçekler kullanılmalıdır (5-9). **(Kanıt kalitesi: yüksek, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**

Ülkemizde Türkçe'ye valide edilmiş, HAÖ hastalarının kendi durumlarını değerlendirmelerine imkân sağlayan, hastalık aktivitesini ölçen Anjioödem Aktivite Skoru (AAS)(10), anjioödem hastalarının yaşam kalitesini belirleyen hastalık spesifik Anjioödem Yaşam Kalitesi Anketi (AE-QoL) (10) ve anjioödem kontrol seviyesini ölçen Anjioödem Kontrol Testi (AECT) (11) bulunmaktadır.

AAS, hastaların düzenli bir şekilde ataklarını dökümente etmesine olanak sağlamaktadır. Hastalık aktivitesi değişiklik gösterebildiği için bu ölçeğin düzenli kullanılması ideal olmalıdır. Tablo 2'de belirtildiği gibi AAS, hastaların kendilerinin doldurduğu son 1 ay içerisinde her günü ayrı ayrı değerlendiren, anjioödem atağı gelişip gelişmediğini, geliştirse atağın lokalizasyonu, ciddiyeti, süresi, günlük yaşam ve kozmetik görünüşü üzerine etkisini sorgulayan, her bir soruyu 0-3 arasında puanlayan ve aylık toplam puanın kullanıldığı bir araçtır.

Tablo 2. Anjioödem aktivite skoru (10)

Anjioödem Aktivite Skoru

Adı: _____ Soyadı: _____

1. Hafta:

Talimatlar: Lütfen şikayetlerinizi günde bir kez geçmişe dönük olarak belirtiniz. Bunu yaparken geçen son 24 saate bakınız. Tüm soruları tam olarak cevaplayınız.

		Gün						
		1	2	3	4	5	6	7
Son 24 saat içinde şişme oldu mu?	Hayır							
	Evet							
↓								
Lütfen aşağıdaki satırları yalnızca eğer son 24 saat içerisinde bir şişme oluşmuş ise doldurunuz!								
Şişme(ler) hangi zaman diliminde/dilimlerinde bulunmaktadır? (lütfen tüm ilgili zaman dilimlerini seçiniz)	Saat 0 - 8							
	Saat 8 - 16							
	Saat 16 - 24							
Şişme(ler)in neden olduğu bedensel şikayet(ler) (yanma, kaşıntı ağrı gibi) ne kadar güçlü (idi)?	Yok							
	Hafif							
	Orta şiddette							
	Şiddetli							
Şişme(ler)den dolayı günlük faaliyetlerinizi gerçekleştirebiliyor musunuz/gerçekleştirebildiniz mi?	Kısıtlama yok							
	Hafif oranda kısıtlama							
	Ciddi kısıtlama							
	Faaliyetleri gerçekleştirmek mümkün değil							
Mevcut şişme(ler)den dolayı dış görünüşünüzün kötü etkilenmiş olduğunu hissediyor musunuz/ettiniz mi?	Yok							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							
Mevcut şişme atağının toplam şiddetini nasıl derecelendirirsiniz?	Önemsiz							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							

2. Hafta:

Lütfen şikayetlerinizi günde bir kez geçmişe dönük olarak belirtiniz. Bunu yaparken geçen son 24 saate bakınız. Tüm soruları tam olarak cevaplayınız.

		Gün						
		8	9	10	11	12	13	14
Son 24 saat içinde şişme oldu mu?	Hayır							
	Evet							
↓								
Lütfen aşağıdaki satırları yalnızca eğer son 24saat içerisinde bir şişme oluşmuş ise doldurunuz!								
Şişme(ler) hangi zaman diliminde/dilimlerinde bulunmaktadır? (lütfen tüm ilgili zaman dilimlerini seçiniz)	Saat 0 - 8							
	Saat 8 - 16							
	Saat 16 - 24							
Şişme(ler)in neden olduğu bedensel şikayet(ler) (yanma, kaşıntı ağrı gibi) ne kadar güçlü (idi)?	Yok							
	Hafif							
	Orta şiddette							
	Şiddetli							
Şişme(ler)den dolayı günlük faaliyetlerinizi gerçekleştirebiliyor musunuz/gerçekleştirebildiniz mi?	Kısıtlama yok							
	Hafif oranda kısıtlama							
	Ciddi kısıtlama							
	Faaliyetleri gerçekleştirmek mümkün değil							
Mevcut şişme(ler)den dolayı dış görünüşünüzün kötü etkilenmiş olduğunu hissediyor musunuz/ettiniz mi?	Yok							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							
Mevcut şişme atağının toplam şiddetini nasıl derecelendirirsiniz?	Önemsiz							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							

Bu belge MOXIE GmbH'nın izni olmaksızın kopyalanmalı veya kullanılmamalıdır. Bilimsel veya ticari kullanım için veya bir çevirinin / çapraz kültürel adaptasyonun gerekli olması halinde, lütfen www.moxie-gmbh.de adresinde bulunaşartlar ve koşulları kontrol ediniz.

3. Hafta:

Lütfen şikayetlerinizi günde bir kez geçmişe dönük olarak belirtiniz. Bunu yaparken geçen son 24 saate bakınız. Tüm soruları tam olarak cevaplayınız.

		Gün						
		15	16	17	18	19	20	21
Son 24 saat içinde şişme oldu mu?	Hayır							
	Evet							
↓								
Lütfen aşağıdaki satırları yalnızca eğer son 24saat içerisinde bir şişme oluşmuş ise doldurunuz!								
Şişme(ler) hangi zaman diliminde/dilimlerinde bulunmaktadır? (lütfen tüm ilgili zaman dilimlerini seçiniz)	Saat 0 - 8							
	Saat 8 - 16							
	Saat 16 - 24							
Şişme(ler)in neden olduğu bedensel şikayet(ler) (yanma, kaşıntı ağrı gibi) ne kadar güçlü (idi)?	Yok							
	Hafif							
	Orta şiddette							
	Şiddetli							
Şişme(ler)den dolayı günlük faaliyetlerinizi gerçekleştiriyor musunuz/gerçekleştirebildiniz mi?	Kısıtlama yok							
	Hafif oranda kısıtlama							
	Ciddi kısıtlama							
	Faaliyetleri gerçekleştirmek mümkün değil							
Mevcut şişme(ler)den dolayı dış görünüşünüzün kötü etkilenmiş olduğunu hissediyor musunuz/ettiniz mi?	Yok							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							
Mevcut şişme atağının toplam şiddetini nasıl derecelendirirsiniz?	Önemsiz							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							

Bu belge MOXIE GmbH'nın izni olmaksızın kopyalanmalı veya kullanılmamalıdır. Bilimsel veya ticari kullanım için veya bir çevirinin / çapraz kültürel adaptasyonun gerekli olması halinde, lütfen www.moxie-gmbh.de adresinde buluna şartlar ve koşulları kontrol ediniz.

4. Hafta:

Lütfen şikayetlerinizi günde bir kez geçmişe dönük olarak belirtiniz. Bunu yaparken geçen son 24 saate bakınız. Tüm soruları tam olarak cevaplayınız.

		Gün						
		22	23	24	25	26	27	28
Son 24 saat içinde şişme oldu mu?	Hayır							
	Evet							
↓								
Lütfen aşağıdaki satırları yalnızca eğer son 24saat içerisinde bir şişme oluşmuş ise doldurunuz!								
Şişme(ler) hangi zaman diliminde/dilimlerinde bulunmaktadır? (lütfen tüm ilgili zaman dilimlerini seçiniz)	Saat 0 - 8							
	Saat 8 - 16							
	Saat 16 - 24							
Şişme(ler)in neden olduğu bedensel şikayet(ler) (yanma, kaşıntı ağrı gibi) ne kadar güçlü (idi)?	Yok							
	Hafif							
	Orta şiddette							
	Şiddetli							
Şişme(ler)den dolayı günlük faaliyetlerinizi gerçekleştirebiliyor musunuz/gerçekleştirebildiniz mi?	Kısıtlama yok							
	Hafif oranda kısıtlama							
	Ciddi kısıtlama							
	Faaliyetleri gerçekleştirmek mümkün değil							
Mevcut şişme(ler)den dolayı dış görünüşünüzün kötü etkilenmiş olduğunu hissediyor musunuz/ettiniz mi?	Yok							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							
Mevcut şişme atağının toplam şiddetini nasıl derecelendirirsiniz?	Önemsiz							
	Hafif							
	Orta derecede							
	Şiddetli							

Bu belge MOXIE GmbH'nın izni olmaksızın kopyalanmalı veya kullanılmamalıdır. Bilimsel veya ticari kullanım için veya bir çevirinin / çapraz kültürel adaptasyonun gerekli olması halinde, lütfen www.moxie-gmbh.de adresinde buluna şartlar ve koşulları kontrol ediniz.

Ataklar seyrek dahi yaşansa, özellikle atakların beklenmedik bir şekilde gelişmesi, atak yaşama korkusu ve atak tetikleyicilerini önleme ihtiyacı, kronik hastalık yüküne bağlı psikolojik stres yaşama ve depresyon ya da anksiyete gibi komorbid durumların bulunması, hastaların yaşam kalitelerini etkilemektedir (5,12). Türkçe'ye valide edilmiş AE-QoL Tablo 3'de görülmektedir (10). Bu anket şu şekilde değerlendirilir. Hastalara son 4 hafta içerisinde tekrarlayan anjioödem atakları nedeniyle günlük aktivitelerinin ne kadar etkilendiğini sorgulayan 17 soru içermektedir. Toplamda 0 (iyi)-100 (kötü) arası bir puan alır (10).

Tablo 3. Anjioödem yaşam kalitesi anketi (10)

Anjioödem Yaşam Kalitesi Anketi (AEQoL)

Adı: _____ Soyadı: _____

Tarih: _____

Talimatlar: Aşağıdaki ankette bir dizi soru bulacaksınız. Lütfen her soruyu tamamen okuyunuz ve verilen beş cevaptan size en uygun olanını seçiniz. Lütfen uzun süre düşünmeyin ve tüm soruları yanıtlayın. Her soruya tek bir cevap vermeye, yani her soru için yalnızca bir kutucuk işaretlemeye dikkat ediniz.

Son4 hafta içinde günlük hayatınızın aşağıdaki alanlarında tekrarlayan şişmelerden (anjioödem) dolayı ne sıklıkta kısıtlandığınızı belirtiniz. (Bunun için gerçekten şişmelerin bu dönemde ortaya çıkmış olması gerekmez.)	Hiçbir zaman	Nadiren	Ara sıra	Sık sık	Çok sık
1. Çalışma	☐	☐	☐	☐	☐
2. Fiziksel aktivite	☐	☐	☐	☐	☐
3. Boş zaman	☐	☐	☐	☐	☐
4. Sosyal ilişkiler	☐	☐	☐	☐	☐
5. Beslenme	☐	☐	☐	☐	☐
Aşağıdaki sorularla tekrarlayan şişmelerinizle(anjioödem) bağlantılı olabilecek zorluklar ve yinelenen (son 4 hafta ile ilgili) sorunları daha yakından incelemek istiyoruz.	Hiçbir zaman	Nadiren	Ara sıra	Sık sık	Çok sık
6.Uykuya dalmada zorluk çekiyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
7.Geceleri uyanır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐

	Hiçbir zaman	Nadiren	Ara sıra	Sık sık	Çok sık
8. Geceleri düzgün bir şekilde uyumadığınız için gün boyunca yorgun musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Bir şeye yoğunlaşma konusunda zorluk yaşıyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Kendinizi umutsuz hissediyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
11.Yiyecek veya içecek seçimlerinizi kısıtlamak zorunda mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Hastalık nedeniyle vücudunuzda meydana gelen şişmeler size yük veriyor mu?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Aniden şişmenin ortaya çıkacağından korkuyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Şişmelerin sıklığının artmasından korkuyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Tekrarlayan şişmelerden dolayı halka açık yerlere çıkmaktan utaniyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Tekrarlayan şişmeler sizi utandırıyor ya da mahcup olmanıza neden oluyor mu?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Tekrarlayan şişmelerin tedavisinin uzun vadede sizin için olumsuz etkileri olabileceğinden korkuyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐

Dört sorudan oluşan AECT, semptomların sıklığını, yaşam kalitesinin etkilenmesini, atakların önceden tahmin edilememesini ve mevcut tedavi ile elde edilen hastalık kontrol düzeyini ölçmektedir (9,11). 0'dan 4'e kadar puanlanan 4 soru, toplam skor 0 (kontrol yok) ile 16 (tam kontrol) arasında bir skor oluşturmaktadır. Çalışmalar, 10 puanın zayıf ve iyi kontrollü hastaları ayırt etmek için bir eşik değeri olduğunu göstermiştir (5,9,13). AECT, geriye dönük olarak doldurulur ve geriye dönük 4 haftalık (Tablo 4) veya 3 aylık (Tablo 5) kullanılabilen iki formu bulunmaktadır.

Tablo 4. Dört haftalık anjioödem kontrol testi (11)

Anjioödem Kontrol Testi (AECT) (4 haftalık)

Adı: _____ Soyadı: _____

Tarih: _____

Yönerge: Anjioödem olarak adlandırılan tekrarlayan şişlikleriniz meydana geliyor. Anjioödem, saatler veya birkaç gün sürebilen, en sık dudaklar, göz kapakları, dil, eller veya ayaklarda olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde olabilen, cildin veya mukozal zarın geçici şişmesidir. Bazı hastalarda gözle görülemeyen ancak ağrılı olan abdominal anjioödem gelişir. Bazı hastalarda ise anjioödem yanısıra ciltte de kabarıklıklar görülebilir.

Aşağıdaki dört soru mevcut sağlık durumunuzu değerlendirmektedir. Her soru için, lütfen beş seçenekten sizin durumunuza en uygun olan cevabı seçiniz. Lütfen bütün soruları cevaplayınız ve her soru için yalnızca bir cevap seçiniz.

1. Son 4 haftada hangi sıklıkla anjioödem geçirdiniz?

☐ Çok sık ☐ sık ☐ ara sıra ☐ nadir ☐ hiç

2. Hayat kaliteniz son 4 haftada anjioödemden ne kadar etkilendi?

☐ Çok fazla ☐ fazla ☐ kısmen ☐ az ☐ hiç

3. Anjioödemden önceden olacağını bilmemek son 4 hafta içerisinde sizi ne kadar etkiledi?

☐ Çok fazla ☐ fazla ☐ kısmen ☐ az ☐ hiç

4. Anjioödemden son 4 haftada tedavi ile ne kadar iyi kontrol edildi?

☐ Hiç ☐ az ☐ orta ☐ iyi ☐ çok iyi

Tablo 5. Üç aylık anjioödem kontrol testi

Anjioödem Kontrol Testi- 3 ay (AECT- 3 ay)

Adı: _____ Soyadı: _____

Tarih: _____

Yönerge: Anjioödem olarak adlandırılan tekrarlayan şişlikleriniz meydana geliyor.

Anjioödem, saatler veya birkaç gün sürebilen, en sık dudaklar, göz kapakları, dil, eller veya ayaklarda olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde olabilen, cildin veya mukozal zarın geçici şişmesidir. Bazı hastalarda gözle görülemeyen ancak ağrılı olan abdominal anjioödem gelişir. Bazı hastalarda ise anjioödemin yanısıra ciltte de kabarıklıklar görülebilir.

Aşağıdaki dört soru mevcut sağlık durumunuzu değerlendirmektedir. Her soru için, lütfen beş seçenekten sizin durumunuza en uygun olan cevabı seçiniz. Lütfen bütün soruları cevaplayınız ve her soru için yalnızca bir cevap seçiniz.

1. Son 3 ayda hangi sıklıkla anjioödem geçirdiniz?

☐ çok sık ☐ sık ☐ ara sıra ☐ nadir ☐ hiç

2. Hayat kaliteniz son 3 ayda anjioödemden ne kadar etkilendi?

☐ çok fazla ☐ fazla ☐ kısmen ☐ az ☐ hiç

3. Anjioödemin önceden olacağını bilmemek son 3 ay içerisinde sizi ne kadar etkiledi?

☐ çok fazla ☐ fazla ☐ kısmen ☐ az ☐ hiç

4. Anjioödeminiz son 3 ayda tedavi ile ne kadar iyi kontrol edildi?

☐ hiç ☐ az ☐ orta ☐ iyi ☐ çok iyi

7.Hasta dernekleri ve hasta desteği

HAÖ, hastanın yaşamını engelleyebilen, yaşamı tehdit etme olasılığı olan, zamanında kesin tanı konulması ve derhal etkili tedavi başlanması gereken kronik bir hastalıktır. Bunun için hasta organizasyonları ve hasta destek grupları kurulması ve HAÖ hastalarına, aile üyelerine ve bakımevlerine/ bakıcılara yardım ve destek sağlanması düşünülmüştür.

HAÖ hastalığının farkındalığını artırılması ve hükümetler düzeyinde, sağlık otoriteleri, sağlık profesyonelleri ve sağlık bakımı veren kuruluşlarca HAÖ'nün daha iyi tanınır hale gelmesi amacıyla "harekete geç" çağrısı yapılmıştır. Tüm dünyadaki hastalar, HAÖ semptomlarını kontrol etmek ve okulda, iş yerinde ve toplumsal/kişisel ilişkilerinde potansiyellerini yerine getirmek için yeterli kaynaklara sahip olmalıdır. Tüm dünyada HAÖ hasta grupları için uluslararası bir şemsiye organizasyon ve ulusal HAÖ hasta dernekleri vardır. Bunlara aktif olarak bilgilendirici WEB siteleri ile hizmet vermektedir (4,5). Ülkemizde bu amaçla 2015 yılında "HAÖ Hastaları Dayanışma ve Yardımlaşma Derneği (HAÖDER)" kurulmuştur. Derneğin kuruluşunda emek veren hekimler Prof. Dr. Suna Büyüköztürk, Prof. Dr. Nihal Mete Gökmen ve Prof. Dr. Okan Gülbahar'dır. Dernek başkanı ise Gökben Yurdakul'dur. Derneğin idari merkezi İzmir'dedir. Derneğin WEB sitesi adresi ise <https://turkey.haei.org/iletisim/> 'dir.

8.Herediter anjioödem hastasının izlenmesi

HAÖ konusunda uzman hekim, hastaları düzenli olarak klinikte takip etmelidir. HAÖ semptomları sıklıkla zaman içinde değişebileceği için optimal bakım açısından gerektikçe tedavi planının ayarlanması ve gözden geçirilmesi söz konusudur. Takip vizitleri; semptom şiddeti, hastalığın aktivitesi, kontrol altında olup olmadığı, yaşam kalitesindeki bozulma, ilaçların yan etkileri gibi değerlendirmeleri ve tedavi planının yeniden gözden geçirilmesini içermelidir (14).

Takip vizitlerinin sıklığı, hastaya özgü çeşitli faktörlere bağlıdır. İyi kontrollü semptomları olan ve aktivitelerinde minimal bozulmalar olan hastalar için 6 ile 12 ayda bir takip vizitleri tedavi planının güvenli olduğundan emin olmak için yeterlidir. Çok daha sık veya rahatsız edici HAÖ semptomları olan hastaların daha sık takip vizitine gelmesi gerekmektedir. İlaç ya da doz değişikliği de, yeni bir tedavi planının etkinliği ve tolerabilitesinden emin olmak için daha sık takibi zorunlu kılar (4). HAÖ hastalarının takibinde yapılması gerekenler Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Hastalar düzenli olarak HAÖ semptomlarını kayıt etmelidir. Semptom kayıt cetvelleri kağıda yazılabilir ya da elektronik olabilir. Atakların anatomik lokalizasyonunu, süresini, şiddetini, kullanılan ilaç ve tedaviye alınan cevap gibi verileri içermelidir (Bakınız Bölüm 23. Hereditör anjioödemde hasta ve aile eğitimi). İlaç kullanımını kaydetmek, reçete yenileneceği zaman dökümantasyon sunar ve ilaç hatırlanamaz ise de takibi mümkün kılar. HAÖ semptomlarının şiddetini ve günlük olağan aktivitelerdeki aksamaların düzeyini içermelidir. Semptom verileri için uzman hekimle iletişim halinde olunmalı ve takip vizitlerine gelirken bu bilgiler getirmelidir. Hastalar HAÖ ilaçlarına ulaşma, uygulama veya reçeteleri yenileme konusunda güçlük yaşayıp yaşamadıkları konusunda sorgulanmalıdır. Sık, ciddi veya rahatsız edici HAÖ semptomları bildiren

hastalar ilaç dozunda artış ya da alternatif tedavi açısından değerlendirilmelidir. Akut tedavi ihtiyacı durumunda hastaneye ulaşım olanakları gözden geçirilmelidir çünkü ataklarda akut tedavi ne kadar erken verilirse klinik sonuçların o kadar fazla düzeldiği gösterilmiştir.

İlaç güvenliğinin takibi, tüm HAÖ ilaçları için önerilmektedir. Profilakside kullanılan atenüe androjenler en az 6 ayda bir kilo alımı, kan basıncı, karaciğer enzimleri, lipid profili ve idrar analizleri açısından takip gerektirmektedir. Atenüe androjen alan hastalara her 12 ayda bir tüm karın ultrasonografisi yapılmalıdır ve ayrıca virilizasyon olasılığı ve istenmeyen psikiyatrik yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. Profilaktik antifibrinolitikler için renal ve karaciğer fonksiyonu, idrar analizi, kreatin kinaz düzeyi ve aldolaz her 6 ayda bir yapılmalı ve düzenli göz muayenesi de önerilmektedir. Diğer HAÖ ilaçları için özel takip parametreleri önerilmemektedir. Ancak takip vizitlerinde her bir ilaca eşlik edebilen herhangi bir yan etki için hastalar gözden geçirilmelidir. Bunun örnekleri ekallantide bağlı aşırı duyarlılık semptomları veya reaksiyonları, ikatibant, lanadelumab veya SK C1-INH kullanımıyla gelişen enjeksiyon yeri reaksiyonları ve IV C1INH konsantrasyonunun verilmesiyle venöz komplikasyonları içerir. Yeni bir çalışmanın verileri, SK C1-INH profilaksisinin etkinliğinin göstergesi olarak C1-INH fonksiyonel testinin potansiyel olarak kullanım olasılığını düşündürmektedir. Ancak SK C1-INH dozunu optimize etmek için bu yaklaşımın kullanılabilirliğini geçerli kılmak için gelecekte araştırmalar gereklidir (4,5).

9.Uzman hekimin hastayı izlemesi

HAÖ'lü hastalar hastalıkları konusunda uzman ve bilgili sağlık çalışanlarını bulması konusunda cesaretlendirilmelidir. Mümkün olan yer ve zamanda hastanın tedavisi donanımlı kliniklerde yapılmalıdır.

HAÖ hastalarının yılda en az bir kez tıbbi olarak kontrol amacıyla değerlendirilmesi önerilir. Yeni tanı konmuş hastalar ve atenüe androjenlerle USP verilen hastalar daha kısa aralıklarda görülmelidir. Androjen kullananlar yılda 2 kez kontrole gelmelidir. Takip vizitlerinde hastalığın tipi ve semptomların şiddeti ve sıklığı, şişme atakları için verilen tedavilerin etkinliği ve kullanım sıklığı gibi noktalar kayıt altına alınmalıdır. Fizik muayene ve uygun laboratuvar incelemesi de yapılmalıdır.

HAÖ, otozomal dominant geçişli genetik bir bozukluktur. Bu nedenle kapsamlı olarak tüm ebeveynler, aile üyeleri C1-INH fonksiyonu, C1-INH proteini ve C4 plazma düzeyleri için taramadan geçirilmelidir (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Tanıdaki gecikme, uygun tedavinin gecikmeli başlamasına bağlı olarak morbiditeye ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. Aynı zamanda, ilk HAÖ atağının havayolunu etkilemesi ve ölümle sonuçlanması riski de vardır (5,15). Pediatrik hastaların ebeveynleri ile birlikte yılda en az 1 kez HAÖ için kapsamlı bakım merkezlerinde kontrolü önerilir. USP alan hastalar her 3 ile 6 ayda bir kez yakın takibi gerektirir. Her vizitte dosyaya günlük kayıt yazılması, poliklinik notu düşülmesi,

taburculuk özeti, olası acil tedaviye bağlı istenmeyen olaylar, hastalık şiddeti ve tedavi toleransı, yaşam kalitesi anketi gibi durumlar değerlendirilmeli ve başka tedavi stratejileri gözden geçirilmelidir. Büyüme ve gelişme açısından endokrin uzmanı ve psikiyatrist konsültasyonu istenmelidir (16).

10.Acil serviste izlem

Anjioödem acil servise sık başvuru nedeni olan bir klinik tablodur. Öldürücü olabilmesi nedeniyle derhal tanı ve tedavi uygulanmalıdır. HAÖ hastalarında fatal larengeal atağa bağlı olarak 15 dakika içinde asfiksi ile ölüm söz konusu olabilir. Bu risk kesin tanı konmamış hastalarda 3 ile 9 kat daha yüksektir (17).

Tedavi edilmemiş hereditör ve edinilmiş anjioödem atakları, histamin aracılı olandan çok daha ciddi ve persistant olma eğilimindedir. 48-72 saate kadar sürebilmekte, bu süre bazen 5 güne kadar uzayabilmektedir. Bradikinin aracılı anjioödem, histamin aracılı olanda uygulanan tedaviye yanıt vermediğinden ayırıcı tanı doğru yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar, birçok acil servis hekiminin anjioödemli hastalara yeterince tanı koyamadığını ve tedavi edemediğini, spesifik ilaçların ve protokollerin acil serviste bulunmadığını göstermiştir. Ayrıca, hastanelerin sadece yarısı bu ilaçların kullanımı için pratik kılavuz oluşturmuştur. İlaçlara erişim ve protokollerin olmaması, bradikinin aracılı anjioödem kliniği ile acil servise gelen hastalar için tedavi hatalarına ve kötü sonuçlara yol açabilir (18). Acil servislerde, anjioödem semptomlarıyla gelen hastalar için optimal uygun tedavinin uygulanması için kanıtlanmış bir protokol, algoritma ya da hastalığın yönetme planı kolayca erişilebilen bir yerde hazır bulundurulmalıdır (Bakınız Bölüm 14. Acil serviste izole anjioödem yönetimi). Atak sırasında acil serviste alınan kan testlerinin sonuçları akut tedavi açısından yol gösterici olmasa da daha sonraki poliklinik takiplerinde yararlı olabilir. Acil servis çalışanlarının da hastalığı erken tanıma konusunda eğitilmiş olması gerekli olup, bradikinin aracılı anjioödem tedavisi için etkin ve iyi tolere edilebilen ilaçların el altında bulundurulması hayati önem taşımaktadır (19).

Ülkemizde ilk larinks ödemi atağı ile acil servise başvuran, daha önce anjioödem tanısı konmamış tüm hastalar, bir kereye mahsus olmak üzere acil servis hekiminin reçetesi ile C1-INH (Cinryze®, Berinert®) tedavisi alabilmektedir (21).

Atak tedavisi sonrasında acil servisten taburcu edilen hastalar HAÖ konusunda deneyimli bir merkeze takip ve tedavi için yönlendirilmelidir. Birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşların sağlık ekibi de, bu hastaların bakımı konusunda eğitilmiş olmalı, parenteral ilaç verme tekniğini öğrenmelidir. Evde bakım veren ajanslar ve özelleşmiş eczaneler çoğu ülkede mevcuttur. Evde tedavi, acil durumda hem zaman kaybını önler, atak şiddetini azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. HAÖ hastaları, tıbbi bakıma ulaşamayacakları acil durumda evde tedavi uygulayabilmeleri konusunda eğitilmelidir. Bu konuda güvenli ve klinik olarak avantajlı uygulanabilirliği kolaylaştırıcı stratejiler geliştirilmiştir (22).

KAYNAKLAR

1. Zuraw BI, Banerji A, Bernstein JA, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 458-67.
2. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
3. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957-8.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 132-150.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Position Paper. *Allergy* 2022;00:1-30. DOI: 10.1111/all.15214.
6. Brix ATH, Boysen HB, Weller K, et al. Patient-reported outcome measures for angioedema: A literature review. *Acta Derm Venereol*, 2021. 101(5): p. adv00456.
7. Katelaris CH, Lima H, Marsland A, et al. How to measure disease activity, impact, and control in patients with recurrent wheals, angioedema or both. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(6): 2151-7.
8. Balla, Z., et al., How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021. 61(1): p. 50-59.
9. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*, 2020; 75(5): 1165-1177.
10. Can PK, Degirmençtepe EN, Etikan P, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J* 2021; 14(7): 100554.

11. <https://www.urtikaria.net/de/fuer-betroffene/downloads.html>
12. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16(1): 94.
13. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported outcome instrument for assessing acngioedema control. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(6): p. 2050-2057 e4.
14. Bygum A, Busse P, Caballero, et al. Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med* 2017; 4:212.
15. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 471-485.
16. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1-INH inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72 (2): 300-313.
17. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
18. Moellman JJ, Bernstein JA, Busse PJ, et al. American College of Allergy Asthma & Immunology (ACAAI): Society for Academic Emergency Medicine (SAEM). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 469-84.
19. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, et al. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Intern J Emerg Med* 2017; 10: 15.
20. Bernstein JA, Riedl M, Zacek L, et al. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36 (2): 92-9.
21. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20211216_11 , 10.12.2021 Güncel 2013 SUT, Madde 4.7 / 6.

21. Gebelik ve Emzirme Döneminde Herediter anjioödem

1. Gebelik, doğum eylemi ve emzirme sürecinde herediter anjioödem

Gebelikteki anatomik, fizyolojik ve hormonal değişiklikler C1-INH HAÖ'nün bulgularını ve tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir. Gebelik, hastalık seyrini hafifletebilir, arttırabilir ya da etki etmeyebilir. HAÖ bulgularının ilk ortaya çıkışı çok nadir olarak gebelikte görülür (1-3). Önceki gebeliklerde görülen atak sıklığına göre gelecek gebeliklerdeki ataklar kısmen öngörülebilir ancak aynı kişide atak durumu gebelikten gebeliğe göre değişebilir. Belirli bir trimestirde semptomların arttığı ya da daha ciddi olduğuna dair veri yoktur (1,3,4). Gebe kalan bir HAÖ hastası, ihtiyatlı ve dikkatli şekilde gebelik süresince, doğum eylemi ve emzirme döneminde HAÖ uzmanı tarafından izlenmelidir. Etik nedenlerle gebe HAÖ hastalarında atak tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren RKÇ'ler bulunmamaktadır. Bu konuda literatüre katkı sağlayacağı için HAÖ takip eden hekimlerin tüm gebe hastalarının tedavi kayıtlarını tutmaları önerilmektedir.

Sağlıklı bir bireyde dahi gebelik süresince plazma C1-INH düzeyi azalma gösterir ve doğum sonrası normal düzeyine geri döner (5,6). Dolayısıyla gebelik süresinde HAÖ tanısı için kanda C1-INH fonksiyonu, C1-INH protein düzeyi ve C4 ölçülecekse bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik süresinde konulan tanılarda da doğum sonrası ölçümler tekrarlanarak teyit edilmelidir (4,7) **(Kanıt kalitesi: orta, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Doğum sürecinde atak görülmesi ise oldukça nadir olup ya doğum sırasında ya da doğumdan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkabilir. Komplikasyonsuz vajinal doğum sonrası HAÖ hastasının 72 saat boyunca yakın gözlemi gerekir (1). Komplikasyonsuz vajinal doğum sonrası HAÖ hastasının 72 saat boyunca yakın gözlem önerilmektedir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Sezeryan doğum uygulanan HAÖ hastalarında mümkünse rejyonel anestezi tercih edilmeli ve özellikle entübasyon gerekmişse tıpkı diğer cerrahi girişimlerde önerilen kısa süreli profilaksi (KSP) prosedürleri uygulanmalıdır (1) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

Emzirme sürecinde annede karın semptomları ve yüzde ödem gibi ataklarda artışla hastalık kendini gösterse bile bebeğin yararı açısından emzirme eylemi bu hastalarda devam etmelidir (1,2,3,7).

2. Gebelikte HAÖ hastalarında tedavi

2.1. Gebelik ve emzirme döneminde akut tedavi

Gebelikte en fazla veriye sahip olunan ve tercih edilen tedavi seçeneği pdC1-INH konsantresidir (8). Kiloya 20 ünite şeklinde uygulanır (3). Gebe ya da emzirme dönemindeki HAÖ hastalarında pdC1-INH konsantresi güvenli ve etkili olması nedeniyle ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir **(Kanıt düzeyi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**.

İkatibant, ekallantid ve rhC1-İNH konsantresiyle ilgili daha az veri vardır ancak pdC1-İNH konsantresi bulunamadığı durumlarda uygulanabilirler (9). Gebelik boyunca rhC1-İNH kullanılan 14 gebe HAÖ hastasında, ilacın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (10).

Ürün bilgilendirmesinde gebelik kategorisi C olduğu belirtilmekle birlikte, ikatibantın gebelikte kullanımı ile ilgili olgu sunumları vardır ve bu olgularda maternal ve fetal advers olay bildirilmemiştir (11-14). C1-İNH konsantresi bulunmadığı zorunlu durumlarda ikatibant kullanılabilir (**Kanıt düzeyi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**). C1-İNH konsantresi bulunamadığında SDP veya TDP de kullanılabilir (1-3,15-18). SDP, TDP'ye kıyasla viral riski daha düşük olması nedeniyle daha güvenlidir (19).

2.2.Gebelik döneminde ve doğum eyleminde kısa süreli profilaksi

Gebelik süresinde yapılacak koryonik villus örnekleme, amniosentez ya da cerrahi düşük yapılması gibi prosedürler öncesi profilakside tercihen C1-İNH konsantresi önerilir (1). Bunun yanı sıra işlem sırasında atak başlarsa hemen verilmek üzere de C1-İNH konsantresi işleme başlamadan hazırda bulundurulmalıdır (1) (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**).

Son trimesterde sık atak geçiren, mekanik travma ile genital ödemleri olan, forseps veya vakumla doğum yaptırılacak hastalarda travay ve doğum işlemi öncesi profilaksi olarak C1-İNH konsantresi önerilir. Cerrahi girişim ve genel anestezi endotrakeal entübasyon gerektirebileceği için vajinal doğum tercih edilmelidir. Sezaryen yapılacaksa C1-İNH konsantresi ile işlem öncesi profilaksi ve epidural anestezi tercih edilmeli, mümkün olduğunca entübasyondan kaçınılmalıdır (1). Eğer entübasyon yapılacaksa öncesinde C1-İNH konsantresi verilmesi zorunludur (1, 4, 20-24) (**Kanıt düzeyi düşük, öneri: kuvvetli pozitif**). Doğum eylemi için HAÖ ataklarının acil tedavisi için önlemler alınmadıkça hastane dışında doğum önerilmemelidir (1). Mekanik travma ve stres atak tetikleyicileri olarak bilirse de travay ve doğum süresince pek az kadın hastada anjioödem gelişmiştir (3,4). Komplike olmayan normal doğum öncesinde gerektiğinde acilen kullanmak üzere hazırda bulundurulmakla birlikte profilakside işlem öncesi C1-İNH konsantresi rutin olarak önerilmemektedir (1) (**Kanıt düzeyi çok düşük, öneri: kuvvetli negatif**).

2.3.Gebelik ve emzirme döneminde uzun süreli profilaksi (USP)

USP kararı verilirken hem gebelik hem doğum ve emzirme döneminde ilacın anne ve bebek için güvenlik ve etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine etik nedenlerle gebelerde bu konuda yapılmış RKÇ bulunmamaktadır. Gebe HAÖ hastalarında USP özellikle atak sıklığı artış gösteren kadınlarda endike olabilir ve C1-İNH konsantresi güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir (2). Gebe HAÖ hastalarında USP endike olduğunda pdC1-İNH konsantresi ilk tedavi seçeneğidir (**Kanıt düzeyi: Çok düşük, Öneri: Kuvvetli pozitif**). Mevcut veriler, pdC1-

İNH'nin iyi tolere edildiğini ve herhangi bir yenidoğan anormalliği ile ilişkisi olmadığını göstermektedir (25,26). COMPACT açık etiketli uzatma çalışma alt grup analizinde, dört kadının ilk trimesterde SK C1-İNH'ye maruz kaldığı, bu hastaların gebeliği sorunsuz geçirdiği ve sağlıklı bebekler doğurduğu bildirilmiştir (27).

Bir antifibrinolitik olan traneksamik asit, C1-İNH konsantresi bulunamayan durumlarda uygun olabilir ancak etkinliği kanıtlanmamıştır (4,12,28) **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**. Gebelikte lanadelumab ve berotralstat kullanımı hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Dişi fetüsün virilizasyon riski nedeniyle atenüe androjenler gebelik sırasında kontrendikedir. Planlanan bir gebelikten en az 1 ay önce androjen tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir (4) **(Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)**. Atenüe androjenler plasentadan geçmektedirler ve hem gebelik döneminde hem emzirme süresince kontrendikedir. Atenüe androjenler gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. **(Kanıt kalitesi: Düşük, Öneri düzeyi: kuvvetli negatif)**. Bu nedenle bu tedavi başlanacak kadın hastalarda gebelik testi yapılması önerilir. Yan etkileri; normal fetüs gelişimine önemli etkileri vardır: kız fetüste maskülinizasyon, klitoral hipertrofi, labial füzyon, urogenital sinüs defekti, vajinal atrezi, belirsiz genitalya yanı sıra plasental yetersizlik, fetal büyüme geriliğidir. Androjenler başlanmadan emzirme kesilmelidir. Emzirmenin kesilmesi kendi başına atak sıklığını azaltıcı etkiye sahiptir (29,30).

Emzirme süresinde pd C1-İNH konsantresi acil kullanımda, KSP ve USP'de en iyi tedavi seçeneğidir **(Kanıt düzeyi: çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**. Atenüe androjenler ve traneksamik asit anne sütüne geçer. Androjenlerin aksine traneksamik asit emzirme döneminde güvenli bulunmuştur (31). **(Kanıt düzeyi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif)**.

KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10.
2. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol (2019) 15:72
3. Gonzalez-Quevedo T, Larco J I, Marcos C, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1-INHibitor deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26:161-167.
4. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-INHibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 308-320.
5. Halbmayer WM, Hopmeier P, Mannhalter C, et al. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. Thromb Haemost. 1991;65:134-138.
6. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, et al. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. Int J Womens Health. 2014;6:839-848.
7. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. Thromb Res. 1981;23:453-455
8. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2017;38:216-221.
9. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-acute-treatment-of-angioedema-attacks>. Accession date 10.05.2021.
10. Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R, et al. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks during pregnancy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Nov-Dec;7(8):2938-2940.
11. Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, et al. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42:1026-1028.
12. Fernando SL, Li J. Hereditary cause of severe recurrent bowel swelling that requires targeted therapy. Med J Aust. 2014;200:179.
13. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25:447-449.
14. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, et al. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. Allergy Rhinol (Providence). 2017;8(3):178-81.
15. Galan HL, Reedy MB, Starr J, et al. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A Case Report. J Reprod Med. 1996;41:541-544.

16. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274:381-384.
17. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, et al. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:117-119.
18. Farkas H, Csuka D, Toth F, et al. Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165:366-367.
19. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-150.
20. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:629-637.
21. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1-INH inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-394.
22. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100 (1 Suppl 2):S30-S40.
23. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
24. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1-INH inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147-157.
25. Czaller I, Visy B, Csuka D, et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):44-49.
26. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):131.e1-7.
27. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:8.

28. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, et al. Hereditary angioedema treatments: recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). Presse Med. 2015;44:526-532.
29. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99:212-215.
30. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. Ann Intern Med. 1982;96:672-673.
31. Gilad O, Merlob P, Stahl B, et al. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014;9:407-410.

22.Girişimsel İşlemler ve Cerrahi Operasyon Sürecinde HAÖ

1. Giriş

Travma ve stresin HAÖ ataklarını tetiklediği bilinmektedir. Tıbbi işlemler ve diş tedavileri sırasında ortaya çıkabilecek fiziksel travmalar anjioödem ataklarını başlatabilir. Özellikle diş cerrahisi ve entübasyon gibi üst hava yollarına yönelik müdahaleler üst hava yollarında ödem gelişimi açısından yüksek risk taşır. Diş cerrahisi oral boşlukta şişmelere neden olarak havayolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Cerrahi diş işlemlerinin larinks ödemeine müdahale edilebilecek bir merkezde yapılması uygundur. Uygulanan cerrahi ya da tanısal işlem dışında anestezi, psikolojik stres, altta yatan hastalık, müköz membranlara yakınlık, cerrahi masanın pozisyonu ve işlem sırasında uygulanan bası gibi eşlik eden faktörler de anjioödem riskini artırabilir. Küçük müdahaleler bile bazen anjioödemi tetikleyebilir ve anjioödem gelişip gelişmeyeceği önceden kesinlikle öngörülemez. İnvaziv tıbbi, cerrahi ve diş müdahaleleri öncesi kısa süreli profilaktik tedavi gerekebilir. Geniş bir retrospektif çalışmada, profilaktik tedavi uygulanmayan HAÖ'li hastalarda diş çekimini izleyerek %21.5 oranında ödem geliştiği saptanmıştır. Hastalara diş çekimi öncesi 500 IU C1-INH verildiğinde anjioödem gelişme riski %16'ya, 1000 IU C1-INH verildiğinde ise % 7.5'a düşmektedir (1). Bir başka retrospektif çalışmadaysa profilaktik tedavi uygulanmadan cerrahi girişim yapılan C1-INH HAÖ'lü hastalarda perioperatif atak riski %5.7-%30.5 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada abdominal, kulak burun boğaz, ortopedik veya jinekolojik cerrahi girişimler arasında anjioödem gelişim riski açısından bir fark bulunmamıştır (2). Akut HAÖ ataklarının önceden belirlenemeyen karakteri nedeniyle HAÖ'lü hastalarda girişim öncesi profilaktik tedavi uygulanmalıdır (2) (**Kanıt kalitesi düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). HAÖ hastaları opere edilirken entübasyon gerektiren genel anestezi yerine mümkünse rejyonel anestezi uygulanmalıdır.

2.Kısa süreli profilakside kullanılan ilaçlar:

2.1.Plazma kaynaklı C1-INH

Girişimden 1 saat önce 20 IU/kg veya 1000IU dozda İV yolla verilmelidir. 10-25 kg arasındaki 2-11 yaş arasındaki çocuklara ise 500 IU uygulanması önerilmektedir (3-5). Ülkemizde liyofilize toz halinde 500 IU C1-INH içeren flakonları mevcuttur (Cinryze®)ve cerrahi işlem öncesi KSP endikasyonu almıştır. HAÖ'lü hastaların kısa süreli profilaksisinde intravenöz pdC1-INH kullanılmalıdır(**Kanıt kalitesi düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**).

2.2.Atenüe androjenler

Geçmiş yıllarda girişim öncesi C1-INH bir seçenek olarak azaltılmış etkili androjenlerin kullanımı önerilmiştir (6). Günümüzde sadece pdC1-INH yokluğunda ve özellikle HAÖ akut tedavisine yönelik ilaçların bulunmadığı durumlarda KSP amacıyla düşük etkili androjenlerin kullanımı söz konusu olabilir. Bu amaçla girişimden 5 gün önce başlanarak ve işlemten sonra 2-3 gün devam edecek şekilde 2.5-10 mg/kg/gün dozda danazol (Danasin® 200 mg

kapsül) kullanılabilir. Günlük 600 mg doz aşılmamalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde androjenlerin kullanımı önerilmemektedir.

2.3.Taze dondurulmuş plazma

Optimal doz kesin olarak bilinmemekle birlikte olgu bildirilerine göre erişkinlerde girişimden 1-2 saat önce 2 ünite, çocuklarda 10 mL/kg verilmelidir (5). Kanla geçen hastalık bulaşı ve duyarlanma riski nedeniyle C1-INH kadar güvenli değildir.

2.4.Anti-fibrinolitik ajanlar

Geçmişte traneksamik asit gibi anti-fibrinolitik ilaçlar kısa süreli profilaksi amacıyla işlemiden 5 gün önce başlanarak 2-5 gün sonrasına kadar devam edecek şekilde günde 2-3 kez 25 mg/kg dozda, günlük maksimum 3-6 g kullanılmıştır (5) (Transamine® 500 mg tablet, TEVA). Atakları önlemede etkinliği bilinmeyen bu ilaç sadece diğer tedavi olanaklarının bulunmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Girişim öncesi uygulanan bütün profilaktik tedavilere rağmen HAÖ atağı gelişebileceği unutulmamalı, hastalar işlem sırasında ve sonrasında yakın gözlem altında tutulmalı ve HAÖ akut tedavisinde kullanılacak ilaçlar hazır bulundurulmalıdır (3) (**Kanıt kalitesi düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**).

KAYNAKLAR

1. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1-INH inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 58-64.
2. Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy*. 2013; 68 (8): 1034-9.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575-1596.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 132-50.
5. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 72.
6. Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy EF, et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 57: 404-408.

22. Herediter Anjioödemde Hasta ve Aile Eğitimi

1.Giriş

HAÖ tanısı konan bir hastanın ve ailesinin eğitimi, hastalığın tanısını koymak ve acil müdahalesini yapmak kadar önemlidir. Hasta ve ailesinin eğitimi tanı anından itibaren başlamalı, her randevuda kontrol edilmeli ve ataklar nedeniyle yatışlar olduğunda eğitim tekrar gözden geçirilerek eksik kalan, anlaşılmayan, unutulmuş veya yanlış yapılanlar üzerinde tekrar durulmalıdır. Bu eğitim planlı yapılmalı, hasta ve ailesinin anlayacağı bir dilde gerçekleştirilmelidir (1-2). Hasta ve ailelerine HAÖ konusunda tecrübeli, uzman bir merkez ve doktor tarafından izleminin gerekliliği vurgulanmalıdır.

HAÖ'de hasta ve aile eğitiminin iki basamağı vardır. Bu eğitimler, hastalık konusunda genel bilgileri (yakınmaları, bulguları, tanısı, genetik geçişi, tetikleyicileri, vb) ve tedavisini (kullanılan ilaçların çeşitleri, bu ilaçların kullanımları, etkilerinin başlama süresi, olası yan etkileri, yazılı acil tedavi planı, kısa ve uzun süreli profilaksi gerektiren durumları, vb) içermelidir (1-3).

2. HAÖ hakkında genel eğitim

Yeni tanı konan hasta ve ailelerinin eğitiminde ön koşul, hasta hekim iletişiminin iyi olmasıdır. Hasta ve ailesi, HAÖ konusunda detaylı bilgilendirilirken, soruları cevaplanmalı, kaygıları, tereddütleri sorgulanmalı ve giderilmelidir. Hastalık yönetiminin ancak beraber iş birliği içinde yürütülürse başarılı olabileceğine vurgu yapılması önemlidir (1).

Eğitim ilk olarak yakınmaları tanıtmakla başlamalıdır. Hasta ve ailelerine yakınmaların kaşıntısız şişlikler şeklinde olduğu ancak bu şişliklerin farklı bölgeleri tutabileceği ve her zaman yüz, dil ve ekstremiteler gibi gözle görünür bölgelerde olmayabileceği anlatılmalıdır. Bazı yakınmaların sadece sindirim sistemini (şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma gibi), bazılarının ise sadece solunum sistemini (seste değişiklik, boğazda şişme, soluk almada güçlük, nefes darlığı, boğulma) etkileyen şekilde olabileceği açıklanmalıdır. Bu şişliklerin tıbbi terminolojide 'anjioödem' olarak adlandırıldığı öğretilmelidir. Özellikle görünür yerlerde olan anjioödemlerin fiziksel olarak hoşlanmayacakları boyuta varabileceği ve bu dönemlerde günlük hayatlarının etkilenebileceğinden (okula, işe gitme, sosyal aktivitelere katılma, vb) bahsedilmelidir (1).

Yakınmaların spontan başlayabileceği, ama iyi bilinen tetikleyen durumların da (enfeksiyonlar, mekanik travma, genel anestezi gerektiren cerrahi uygulamalar, diş tedavisi, östrojen içeren hormonal tedaviler, ACEİ'leri, stres, gebelik, vb) olduğu konusunda bilgi verilmelidir (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**) (1,2). Dolayısıyla çocukluk dönemi aşısı ve influenza aşısı HAÖ ataklarını tetikleyen enfeksiyonları önlemeye yönelik olarak koruyucu bir tedbir olarak tavsiye edilmelidir. Östrojen içeren doğum kontrol ilaçları HAÖ ataklarını tetikleyebilir (1,2). Sadece progesteron içeren tedaviler kullanılabilir (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri**

düzeyi: kuvvetli pozitif(1,2). ACE inhibitörleri de atağı tetikleyebileceğinden HAÖ hastalarında kullanılmamalıdır (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi:kuvvetli negatif**) (2). Tetikleyici olabilen planlı tıbbi işlemler varlığında (endoskopi, diş tedavisi, sezeryan doğum, vb) önceden KSP başlanması gerektiği vurgulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**) (2).

Bu konuda anlatılanları kapsayan yazılı eğitim dökümanları verilmeli, videolu görsel eğitimler yapılmalı ve hasta dernekleri konusunda bilgilendirilmelidir (1-2). Hastanın ve ailesinin yalnız olmadığı söylenerek, benzer hastalar ve ailelerinden oluşan derneklere başvuru ve üyelik teşvik edilmelidir. Ülkemizde de 2015 yılında, İzmir’de kurulan HAÖDER Hereditör Anjioödem Hastaları Dayanışma ve Yardımlaşma Derneği (<https://turkey.haei.org>) bu amaca hizmet etmektedir.

Tanı anında sağlık personeline her an ulaşabilecekleri telefonlar verilmelidir. Hastalığın adı, kısaca yakınmaları, acil durumda tedavisi ve ulaşılması gereken doktor ve sağlık merkezinin telefon numaralarının yazılı olduğu bir sağlık kimliği düzenlenmelidir (Şekil 1) (1). Bu kimlikte özellikle HAÖ acil tedavisinde antihistaminikler, kortikosteroidler ve adrenalın uygulamalarının hiçbir faydası olmadığı altı çizili şekilde belirtilmelidir.

3. HAÖ tedavisi konusunda eğitim

HAÖ hastalarının ve ailelerinin tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirilmeleri zorunludur ve hasta hekim işbirliğini artırır. Tedavi için ülkede bulunan seçenekler hastaların anlayabilecekleri bir dilde aktarılmalı, kullanımları gösterilmeli, etkilerinin uygulama sonrasında ne zaman başladığı, dozu tekrarlama gerekliliği için ne kadar süre beklemeleri gerektiği konularında detaylı açıklamalar yapılmalıdır (**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: zayıf pozitif**) (1). Her ilacın avantaj, dezavantaj ve yan etkileri açık bir şekilde anlatılmalı, hasta ve ailesinin tedavi ile ilgili her türlü soru, kaygı ve şüpheleri giderilmelidir. Kan C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan normal C1-INH HAÖ’de de tedavi seçeneklerinin aynı olduğu, HAÖ tedavisinin şimdilik HAÖ tipinden bağımsız olarak yapıldığı anlatılmalıdır.

3.1.Acil tedavi planı eğitimi

Hasta ve yakınlarına, her anjioödem atağının acil müdahale gerekebileceği ve gereğinde kullanmaları için yazılan ilaçları, anjioödem başladığı anda vakit kaybetmeden bir an önce kendilerine uygulamalarının önemi anlatılmalıdır (1)(**Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**). Bu ilaçlar SK bradikinin reseptör antagonistleri) veya İV pdC1-INH veya rhC1-INH’leri kullanıma uygundur ve hastanın kendisi tarafından uygulamaları için onayı vardır. Eğer hasta; çocuk, yaşlı, debil veya başka bir rahatsızlığı nedeniyle ilacı kendisi uygulayamayacak durumdaysa, ailede uygulayabilecek diğer üyeler de eğitilmelidir (**Kanıt kalitesi: düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif**) (6,7). Kendine tedavi uygulayabilecek yaş ve kooperasyona sahip adölesan ve büyük çocuklar da bu eğitimi almalıdır (8).

Hasta ve ailesine acil tedavi planı öğretilmeli ve yazılı olarak verilmelidir **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)** (1). Acil tedavi planında kullanılacak ilacın ismi, dozu ve uygulama yolu belirtilmelidir. Hastalara acil tedavi ilaçlarını ve HAÖ kimliklerini her yere beraberlerinde taşımaları gerektiği anlatılmalıdır **(Kanıt kalitesi: çok düşük, öneri düzeyi: kuvvetli pozitif)** (1,2). Ayrıca anjioödem ataklarında hızlı bir şekilde acil tedavilerini uygulamalarının, ödemin daha fazla ilerlemesini durduracağı açıklanmalıdır. Boğaz ve larinks bölgesini tutan bir HAÖ atağının hayatı tehdit eden bir durum olduğu ve zamanında müdahale edilmezse boğulma ve ölümle sonuçlanabileceği mutlaka anlatılmalıdır. Bu nedenle kendilerine öğretilen acil tedavinin hemen uygulanması gerektiği, buna rağmen uygulanan tedavilerin etkisinin 30-60 dakikada başlaması nedeniyle gerekirse doktorların acil müdahaleyle soluk borusunda bir delik açarak hastanın nefes almasını sağlayabilecekleri anlatılmalıdır. Ancak böyle bir durumun uyku sırasında olamayacağı, solunum yolunu tutan HAÖ atağında hastanın kendiliğinden uyanacağı ve tedavi ile müdahale edebileceği konusunda rahatlatılmalıdır (1).

Acil tedavi planında hastaların boğazda şişme hissettikleri ilk yakınmada neler yapacağı maddeler halinde yazılmalıdır (1-2). İlk uyguladıkları acil tedaviye (C1-INH veya ikatibant) 30 dakika içinde yanıt yoksa veya solunum sıkıntısı da başladıysa 112'yi arayarak acil yardım istemeleri gerektiği anlatılmalıdır. Gelecek sağlık personeli için evlerinin kapısını açık durumda bırakıp, durumunu aile, arkadaş veya komşuları arayarak bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Fayda görmezlerse acil durumda uyguladıkları ilaçlarını tekrar etmelerinin gereği anlatılmalıdır. Nadir bir hastalık olması nedeniyle HAÖ ilaçlarının pek çok hastanede bulunma olasılığının düşük olduğu, bu yüzden ambulansla acile giderken yanlarına HAÖ kimliklerini ve ilaçlarını almalarının önemi vurgulanmalıdır. Acil tedavi planı örneği şekil 2'de verilmiştir (1).

3.1.1. Kısa süreli profilaksi eğitimi

Kısa süreli profilaksi (KSP), travma ve stres gibi anjioödem ataklarını başlattığı iyi bilinen durumlar öncesinde uygulanabilir. Hasta ve yakınlarına invaziv girişim gerektiren her türlü tıbbi (bronşiyal, gastrointestinal veya genitoüriner sistemin endoskopik girişimleri) ve cerrahi girişimden (genel anesteziyle sezeryan doğum ve diğer cerrahiler) önce kısa süreli koruyucu tedaviye ihtiyaçları olacağı ve bu durumda takip edildikleri HAÖ uzmanına danışmaları öğretilmelidir. Diş tedavisi ile ilgili cerrahilerin de, oral kavitede ödeme neden olabileceği ve solunum yolunda obstrüksiyona yol açabileceği anlatılmalıdır (9,10). KSP seçeneklerinin, tetikleyiciden ne kadar önce başlanması ve devam etmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu süre, C1-INH konsantresi için tetikleyiciden 1-12 saat önce; anabolik androjenler için ise tetikleyiciden 5-7 gün önce başlanıp maruziyetten 2-5 gün sonrasına kadar olan zamanı kapsamaktadır (1).

3.2. Uzun süreli profilaksi eğitimi

Her HAÖ'lü hastanın uzun süreli profilaksi (USP) ihtiyacı olmayacağı, ihtiyacı olanlarda ise USP'ye başlama kararının da belli bir kriteri olmadığı anlatılmalıdır. Genellikle HAÖ'nün hastanın hayat kalitesine etkisine bakarak karar verileceği ve bunda hastanın geçirdiği HAÖ ataklarının sıklığı, şiddeti, komorbid durumlar ve acil tedaviye ulaşım olanaklarının göz önünde tutulacağına değinilmelidir. Ancak hastaların atak sıklık ve şiddetleri zaman içinde değişim gösterebileceğinden, USP tedavi başlama kararının zaman içinde değişebileceği ve hastaların kontrollerinde bu açıdan da değerlendirileceği anlatılmalıdır (1).

USP planının hastaya özel hazırlanacağı, bu nedenle yakınmaları hakkında günlük tutmanın HAÖ yönetimine yardımcı olacağı açıklanmalıdır. Bu günlükte, hastanın yakınmalarının tarihini, kendiliğinden mi yoksa bir tetikleyici tarafından mı ortaya çıktığını, şiddetini, süresini, uygulanan tedavileri ve yanıtlarını, acile başvuru veya hastaneye yatış gerektirip gerektirmediğini kaydetmesinin önemine vurgu yapılmalıdır. Böylece HAÖ ataklarını etkileyen faktörün, yaşam tarzında değişimlerle ortadan kaldırılabılır bir durum olup olmadığının belirlenebileceği anlatılmalıdır. USP başlanılacak hasta ve aileleriyle ihtiyaçları, tercihleri ve endişeleri üzerinde durarak, tedavi seçenekleri avantaj ve dezavantajlarıyla anlatılıp tartışılarak beraber karar verilmelidir (11).

KAYNAKLAR

1. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1):132-150.e3.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print. PMID: 35006617.
3. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1-INHibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300-313.
4. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-INHibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:308-320.
5. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic edema. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 475-482.
6. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany- The Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:21.
7. Muhlberg H, Ettl N, Magerl M. An anaysis of the teaching of the intravenous self administration in patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41:366-371.
8. Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:e132-e135.
9. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxtion after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1088-1094.
10. Forest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J* 2017; 62: 107-110.
11. Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal management of hereditary angioedema: shared decision making. *J Asthma Allergy* 2021, 14: 119-125.

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTA KİMLİĞİ

1

Hasta adı-soyadı:

HAÖ tipi:

Hastayı takip eden sağlık merkezi:

Hasta için iletişime geçilecek doktor isimleri ve telefonları:

Dr..... Tel:

İletişime geçilecek hasta yakını ve telefonu:

ÖNEMLİ BİLGİ: Bu hasta hereditör anjioödem (HAÖ) tanısıyla izlenmektedir. HAÖ, önceden tahmin edilemeyen ve tekrarlayan ciltte şişliklerle (yüz, göz kapakları, dudaklar, el, kol, bacak, ayak, genital bölge, vb) giden bir hastalıktır. Bu şişlikler hasta için acı verici ve uzuvlarını kullanamayacak kadar etkileyen boyutta olabilir. Benzer şişlikler ağız içi, sindirim sistemi ve solunum sisteminde bulunan zarlarda da olabilir. Karın iç zarları şiştiğinde hastada çok şiddetli karın ağrıları olabilir ve bu durum apandisit ile karıştırılabilir. Dil, boğaz veya nefes borusu (larenks, bronşlar) şiştiğinde ise solunum yolunu tıkayarak hastanın soluk almasını engelleyebilir ve boğularak ölümüne neden olabilir. HAÖ'lü tüm hastalar solunum yolunu tıkayan şişlikler açısından risk altındadır.

HAÖ'deki **ŞİŞLİKLERİN ALERJİYLE İLİŞKİSİ YOKTUR.**

Bu nedenle **ANTİHİSTAMİNİK, KORTİZON VE ADRENALİN TEDAVİLERİNİN HİÇBİR FAYDASI OLMAZ.**

ÖSTROJEN içeren ilaçlar ve "ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ" (ACE inhibitörleri), bu hastalarda HAÖ ataklarını tetiklediği için asla reçete edilmemelidir.

HAÖ atağında (şişlikler, karın ağrısı veya solunum sıkıntısı durumunda) uygulanacak tedaviler

Atak sırasında tedavinin bir an önce uygulanması, şişliklerin ilerlemesini engellemek için şarttır. Atak tedavisinde kullanılabilecek, ülkemizde mevcut ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. **İnsan C1-Inhibitör konsantresi, (CINRYZE® 500 IU/5ml; BERİNER® 500 IU/10 ml) damar içine (intravenöz) uygulanır**
Adölesan ve erişkinlerde: 1000IU
Vücut ağırlığı 25kg'nin üzerinde olan çocuklar: 1000IU
10-25 kg arasında olan çocuklar: 500 IU
Eğer uygulamadan 60 dakika sonrasında belirtilerde bir iyileşme görülüyorsa, ikinci defa aynı doz damar içine enjekte edilebilir. Eğer atak şiddetliyse veya soluk borusu şişti ve nefes darlığı devam ediyorsa ilk doz sonrası 60 dakika beklemeden de ikinci doz uygulanabilir.
2. **İkatibant (Bradikant®, İcatin®, Estereban®; HEACT® 30 mg/3ml) kullanıma hazır enjektör subkutan (cilt altına) uygulanır.** İki yaşından itibaren vücut ağırlığı 12 kg ve üzerinde ise kullanılabilir.
Erişkinlerde:30 mg subkutan
Ergen ve çocuklarda doz, vücut ağırlığına göre belirlenir.
Vücut ağırlığı: SK 12-25 kg, 10 mg (1 ml), 26-40 kg, 15 mg (1,5 ml),
41-50 kg, 20 mg (2 ml), 51-65 kg, 25 mg (2,5 ml), >65 kg, 30 mg (3 ml)
İkatibant tek uygulama yakınmalarda yeterli rahatlatma sağlamadıysa 6 saat sonra aynı doz tekrar edilebilir.
24 saat içinde maksimum 3 defa uygulanabilir.

Hereditär anjioödem atak günlüğü

[illegible]

Şekil 1. HAÖ hasta kimliği (1)

HEREDİTER ANJİOÖDEM ACİL HAREKET PLANI

Hasta adı:

Tanısı:

İletişime geçilecek merkez/doktor adı ve telefonu:

..... isimli hastanın hereditör anjioödem (HAÖ) hastalığı vardır. HAÖ genetik bir hastalıktır ve hastada tekrarlayan şişliklerle seyreder. Bu şişlikler yüzde, göz kapaklarında dudakta, dilde, boğazda, soluk borusunda, eller, kollar, bacaklar, ayaklar, karın iç zarları veya genital bölgelerde olabilir. Karın zarındaki şişlikler akut apandisit taklit edebilir. HAÖ’de tüm şişlikler nerede olduğuna bakılmaksızın bir an önce tedavi edilmelidir. Ancak dilde, boğazda, soluk borusundaki (larenks) şişlikler hastanın konuşmasını, yutkunmasını ve nefes almasını zorlaştırır, boğularak ölmesine neden olabilir. Bu nedenle çok acil tıbbi müdahale gerektirir. **Bu şişliklerin nedeni allerji değildir. Bu nedenle antihistaminikler, kortikosteroidler ve adrenalin tedavilerinin hiçbir faydası olmaz.** Şişlikler genetik olarak kanda C1-inhibitör adı verilen bir proteinin eksikliği sonucu aşırı miktarda bradikinin salınımıyla ilişkilidir. Lütfen şişliğin başladığını hissettiğinizde aşağıdaki ilaçlardan birini hemen belirtilen şekilde uygulayın.

DİKKAT!: Eğer dil veya boğazınızda şişlik varsa, konuşmakta, yutkunmakta veya soluk almakta sıkıntı yaşıyorsanız ilacınızı hemen uygulayın ve 112’yi arayıp hastalığınızın adını ve ev adresinizi söyleyerek acil servise ambulansla naklinizi isteyin. Evinizin kapısını açık bırakarak bekleyin. Yakınınızı daha sonra arayın.

İlaç adı	Dozu ve uygulama yolu	Tekrarlama gerekliliği
İnsan C1-inhibitör konsantresi CINRYZE® 500 IU/5ml BERİNERT® 500 IU/10 ml	İntravenöz (damar içine) Adölesan ve erişkinlerde: 1000IU Vücut ağırlığı 25kg’nin üzerinde olan çocuklar: 1000 IU 10-25 kg arasında olan çocuklar: 500 IU	Eğer uygulamadan 60 dakika sonrasında belirtilerde bir iyileşme görülüyorsa, ikinci defa aynı doz damar içine enjekte edilebilir. Eğer atak şiddetliyse veya soluk borusu şişti ve nefes darlığı devam ediyorsa ilk doz sonrası 60 dakika beklemeden de ikinci doz uygulanabilir.
İkatibant (30 mg/3ml) Bradikant® İcatin® Estereban® HEACT®	Subkutan (cilt altına) İki yaşından itibaren vücut ağırlığı 12 kg ve üzerinde ise kullanılabilir. Erişkinlerde:30 mg (3ml) Ergen ve ≥2 yaş çocuklarda: Vücut ağırlığı: 12-25 kg, 10 mg (1 ml) 26-40 kg, 15 mg (1,5 ml) 41-50 kg, 20 mg (2 ml) 51-65 kg, 25 mg (2,5 ml) >65 kg, 30 mg (3 ml)	Tek uygulama yakınmalarda yeterli rahatlatma sağlamadıysa 6 saat sonra aynı doz tekrar edilebilir. 24 saat içinde maksimum 3 defa uygulanabilir

Şekil 2. HAÖ acil hareket planı (1)

24.Çocuklukta hereditör anjioödem

C1-İNH HAÖ, genellikle ilk olarak çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkan, tekrarlayan anjioödem, karın ağrısı veya üst solunum yollarında tıkanma ataklarıyla seyreden nadir bir hastalıktır (1,2). HAÖ'li bir hastanın çocukları otozomal dominant kalıtım ile % 50 oranında hasta olma potansiyeline sahiptir (3). Çocukluk döneminde normal C1-İNH HAÖ ise nadiren bildirilmektedir. Bu bölümde çocukluk döneminde C1-İNH HAÖ ele alınmıştır.

1. Epidemiyoloji

C1-İNH HAÖ'nün sıklığının genel toplumda yaklaşık 1/50.000 (1/10.000-1/150.000) olduğu tahmin edilmektedir [4]. Ancak pediatrik anjioödem kesin prevalansı bilinmemektedir. Ülkemizde yapılan çocukluk çağı anjioödeminin etiyolojisinin incelendiği bir çalışmada yaklaşık 100 pediatrik anjioödem hastasında HAÖ vakası saptanmamıştır [5].

Genetik bir hastalık olan HAÖ'de, çoğu hastada semptomlar birinci veya ikinci dekatta başlamaktadır. ABD'de yapılan çocukluk çağı HAÖ'yü araştıran bir çalışmada semptom başlangıç yaşı 5.7 çeyrekler arası aralık (CAA) 9 yaş ve tanı yaşı 5 (CAA 4-8 yaş) olarak rapor edilmiştir [6]. Erişkin hastalara anket uygulanarak yapılan bir araştırmada ise ilk anjioödem atağının 11 yaşta geliştiği, ortalama tanı yaşının 19 yaş olduğu belirtilmiştir [7]. Benzer şekilde ilk HAÖ atağı ortanca yaşı Almanya'da 11, Danimarka'da 9.5 ve İspanya'da 12.5 yaş olarak bildirilmiştir [8-10]. Macaristan çocuk serisinde ilk semptom yaşı 6.6 yaş olup, 4-11 yaş arasında dağılım görülmüştür [11]. Bu seriler öncelikle teşhis edilen vakaları içerdiğinden hafif veya asemptomatik hastalığı olan hastalar atlanmış olabilir. Ülkemizde 57 HAÖ'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada semptom başlama yaşı 6 (CAA 3-10) yaş ve bu hastaların tanı yaşı 7 (CAA 4-11.5) olarak bulunmuştur. Onaltı asemptomatik hasta aile taraması ile saptanmış ve bu hastalar analize dâhil edildiğinde tanı yaşı 5.5 (CAA 2-9) yaş olarak bulunmuştur [12].

Son on yıldaki HAÖ tanısında kaydedilen gelişmelere rağmen halen yanlış tanı, hastaların ilk semptomlarından itibaren tanıda gecikme ile sonuçlanmaktadır. HAÖ aile hikâyesi olan çocukların %42'si, aile hikâyesi olmayan çocukların ise %65'ten fazlası ilk anjioödem atakları sırasında yanlış tanı almıştır [13]. Bazı faktörler çocuklarda HAÖ tanısında gecikmeye neden olmaktadır (Tablo 1) [14].

2. Klinik

HAÖ semptomlarının sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye değişmekte, aynı ailenin farklı etkilenen bireyleri arasında bile farklılık göstermektedir. Hastalığın erken başlangıcı ve çocuklukta sık ataklar, erişkin dönemdeki daha ciddi hastalığı öngörmeye etkilidir [8]. Belirtiler genellikle ergenlik döneminde, özellikle kızlarda kötüleşebilir. Bu durum, ergenlikte artan östrojen ile ilişkili olabilir [15].

Birçok faktör her yaşta ödem ataklarını tetikleyebilir. Çocuklarda, çoğu atak net bir tetikleyici olmadan gerçekleşir. Ancak en yaygın atak tetikleyicileri mekanik travma, zihinsel stres ve havayolu enfeksiyonlarıdır [11, 16]. Bazı çocuklarda diş çıkarma anjioödem atağını tetikleyebilir [16]. Ergen kızlarda, menstrüasyon ve yumurtlama diğer tetikleyicilerdir [17].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuklarda HAÖ ataklarını en sık tetikleyen faktörler; travma, enfeksiyon hastalıkları ve stres olarak rapor edilmiştir. Uykusuzluk ve adet döneminin de tetiklediği bildirilmiştir [12]. Çocukluk çağı aşıları, HAÖ'lü çocuklar için güvenlidir ve enfeksiyonların önlenmesi (örn. boğaz enfeksiyonları) atakların sıklığını azaltabilir. HAÖ hastalarının kan ürünü alma ihtimallerinden dolayı hepatit A ve B'ye karşı aşılanmaları da önerilir [2].

Çocukluk çağı HAÖ'de klinik olarak en sık üst ekstremitelerde şişlik, karın ağrısı ve yüzde şişlik; takiben alt ekstremitelerde ve skrotal bölgede şişlik raporlanmıştır [18]. Çocukluk çağında histaminerjik anjioödem ile karşılaştırıldığında HAÖ'de üst ve alt ekstremitelerde şişliklerinin daha sık, dudak ve göz kapağında anjioödem daha az; karın bölgesi ve larinks tutulumunun ise sadece HAÖ'de gözlemlendiği görülmektedir [12].

Yorgunluk, bulantı ve grip benzeri semptomlar prodromal semptom olarak görülebilir [19]. Eritema marginatum, keskin sınırlı, kaşıntısız bir döküntüdür ve çok küçük çocuklarda da bildirilen bir prodromal semptomdur (Bakınız Bölüm 7. Hereditör anjioödemde tıbbi öykü ve klinik bulgular) (20, 21). Bu semptom ürtiker ile karıştırılabilir; HAÖ tanı ve tedavisini geciktirebilir. Aslında bazı HAÖ'lü yenidoğanlar, yaşamın ilk günlerinde eritema marginatum ile prezente olabilir ve bu durum bradikinin aktivitesinin bir işareti olabilir [21].

Onsekiz yaşına kadar hastaların yaklaşık yarısında üst solunum yolu tutulumu olabilir ve yaşamı tehdit edici ataklar küçük çocuklarda da bildirilmiştir [8, 22, 23]. Çocuklar daha küçük üst havayolu çapları nedeniyle asfiksi açısından riski altında olabilirler. Ölümcül anjioödem atağı çocukluk çağında nadirdir ve 70 ölümden 3'ü 21 yaşından küçük hastalarda meydana gelmiştir [22].

Normal C1-INH HAÖ, çocuklarda nadirdir. Prevalans, kadınlarda yüksek olmasına rağmen, 4 yaşından küçük erkek çocuklarda da hastalık bildirilmiştir. HAÖ-FXII hastalarının yaklaşık % 10-14'ü 12 yaşından önce semptom yaşamaktadır [3].

Çocukluk çağında histaminerjik ve bradikinerjik anjioödem ayırt etmek, her zaman kolay olmayabilir. Hikâyede tedaviye yanıt durumu, beraberinde ürtiker varlığı, anjioödem tutulum bölgeleri, tetikleyicilerin özelliği ve aile hikâyesinin varlığı hangi hastanın HAÖ açısından tetkik edilmesi gerektiği konusunda yol gösterebilir (Şekil 1) [12].



Şekil 1. Çocuklarda tekrarlayan anjioödem ataklarının ayırıcı tanısı

3. Tanı

Serum C4 seviyesi, yararlı bir tarama testidir. Anjioödem atakları arasında C1-INH eksikliği olan hastaların taranmasında duyarlılık %81-96 olarak saptanmıştır [24, 25]. Anjioödem atağı sırasında normal bir C4, HAÖ tanısını dışlamaktadır [3]. Tip I C1-INH HAÖ'de C1-INH kantitatif ve fonksiyonel seviyeleri normalin %50'sinden düşüktür. Tip II C1-INH HAÖ'de ise sadece fonksiyonel seviye normalin %50'sinden düşüktür [3].

HAÖ için biyokimyasal testler yeterince duyarlı ve özgündür. SERPING1 mutasyonları için genetik sekanslama genellikle tanı koymak için gerekli değildir [26]. HAÖ aile öyküsü olmayan hastalarda edinsel C1-INH eksikliğinden ayırt edilmesinde, aile talebi olduğunda veya tekrarlanan biyokimyasal C1-INH test sonuçlarının şüpheli olduğu durumlarda genetik testlerin istenmesi uygun olur [3]. HAÖ tanısı laboratuvar testleri ile doğrulandıktan sonra aile taraması (ebeveynler, kardeşler ve çocuklar) mutlaka teşvik edilmelidir [15].

2021 Avrupa HAÖ kılavuzunda yaşamın ilk yılında C4 ve C1-INH antijenik düzeylerinin erişkinden daha düşük olabileceği ve/veya değişken olduğu düşünüldüğü için ilk 12 ayda C4 ve C1-INH düzeyi normal veya düşük çıkarsa 1 yaşından sonra tekrarı önerilmiştir[2]. Bu konuda çalışma çok kısıtlıdır. Pedrosa ve ark. 1 yaşından küçük HAÖ aile hikâyesi olan 9 bebekte C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu ve genetik çalışma yapmış; 4 hastada C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu düşük çıkmıştır. Bu hastaların HAÖ

tanıları genetik olarak da gösterilmiştir. Bir yaşından küçük kontrol grubunun (n=5) C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal saptanmış, fakat 4 bebekte C4 düşük saptanmıştır [27]. Sonuç olarak 1 yaşından küçük çocuklarda HAÖ taraması için C4 düzeyi bakılması yetersizdir. Gerekli durumlarda 1 yaşından küçük çocuklarda C1-INH düzeyi ve fonksiyonu bakılabilir ve sonuçlara temkinli yaklaşmak gerekir. Testlerin 1 yaşından sonra tekrarı uygundur [2].

Ailede genetik mutasyon biliniyor ve testi yapmak mümkün ise prenatal dönemde kordon kanından, sonrasında periferik kandan DNA analizi yapılabilir [15]. HAÖ'ün prenatal tanısı çok tercih edilmez çünkü 1. Aynı mutasyonlar farklı klinik fenotiplere yol açabilir 2. Tedavideki gelişmeler hastalık kontrolünü ve hayat kalitesini artırmıştır [2].

4. Tedavi

HAÖ tedavisi akut atak tedavisi, kısa ve uzun dönem profilaksi olarak sınıflandırılır.

4.1. Akut atak tedavisi

Atak tedavisinin amacı, morbiditeyi en aza indirmek ve devam eden bir anjioödem atağında oluşabilecek mortaliteyi önlemektir. Tüm çocuklarda HAÖ atakları tedavi edilmelidir (**Kanıt kalitesi: Yüksek, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**) (Tablo 2). HAÖ tanısı alan çocuklar henüz ataklar gözlenmediyse dahi akut atak tedavisine ulaşabilir olmalıdır (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). HAÖ'li hastaların akut atak tedavisinde kullanılan ilaçların en az iki standart dozuna erişebilmesi gerekir. Daha fazla ödem oluşumunu durdurmak ve hızlı gerilemesini teşvik etmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için HAÖ atakları mümkün olduğunca erken dönemde tedavi edilmelidir (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). Önerilen ilaçlar güvenlidir ve tedavinin faydaları risklerinden daha fazladır. Kendi kendine tedavi ile semptomlarda azalma olmazsa, hemen deneyimli bir hekime danışılmalıdır. Hastaneye yatış gerekebilir. Ayrıca, karın ataklarında çocuklar peritoneal boşluk ve intestinal lümen ekstrevasiyon nedeniyle hipovolemi ve dehidratasyona yatkındır ve parenteral sıvı replasmanı gerekli olabilir [2]. Üst hava yollarını tutan tüm anjioödem atakları medikal acildir ve anında tedavi edilmelidir (**Kanıt kalitesi: Düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). Üst hava yollarını tutan tüm anjioödem ataklarında ilerleyici üst havayolu ödeminde entübasyon veya cerrahi havayolu müdahalesi erken düşünülmelidir (**Kanıt kalitesi: Düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**).

Genel olarak, çocuklarda atak tedavisi için pdC1-INH konsantreleri ve ikatibant önerilir. pdC1-INH, rhC1-INH ve ikatibant için kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar mevcut olmadığından, ürünlerden biri için öncelik belirlenemez, ancak doktor ve hasta arasında kararlaştırılmalıdır; bir tedavi kararı, ürünün mevcudiyeti, hastanın toleransı ve kolay venöz erişim olasılığı, yan etkiler ve bir ürünle yeniden dozlama ihtiyacı gibi bireysel faktörlere dayanmalıdır. HAÖ akut

atak tedavisinde önerilen ilaçlar bulunamıyorsa taze donmuş plazma kullanılabilir **(Kanıt kalitesi: Düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**.

4.1.1. Plazmadan elde edilen C1-INH konsantreleri (pdC1-INH)

Çocuk C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir **(Kanıt kalitesi: Orta, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**.

Cinryze®, ≥2 yaş HAÖ atak tedavisinde onaylıdır. 2-12 yaş çocuklarda akut atak tedavisinde ≥10-≤25 kg çocuklara 500-1000 IU, ≥25 kg çocuklara 1000-1500 IU verildiğinde semptomlarda düzelmenin 30 dk.da (15-135 dk) (median, min-maks.) başladığı, tam düzelmenin 13.6 saatte (1.6-102.3 saat) (median, min-maks) olduğu gösterilmiştir [28]. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, HAÖ atak tedavisinde 1000 IU pdC1-INH (Cinryze®) için 6 yaşından büyük 12 çocuk dahil 68 yetişkin hastada iyi etkinlik ve güvenlik göstermiştir [29]. Bu etki, 2 yaşından büyük 22 çocuğun da dahil olduğu 113 hastanın atak tedavisi için de gösterilmiştir [30]. Oniki yaşından küçük 9 çocukta yapılan bir çalışmada, HAE atak tedavisinde 500 IU, 1000 IU veya 1500 IU pdC1-INH (Cinryze®) in güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [28].

Berinert®, ≥0 yaş HAÖ atak tedavisinde onaylıdır. 10-18 yaş çocuklarda akut atak tedavisinde 20 IU/kg kullanılmış, etki başlama süresi 0.48 (0.05-17.75) saat ve tam iyileşme; 12 (0.70-71.7) saat olarak gösterilmiştir [31]. pdC1-INH'nin (Berinert) etkinliği ve güvenliği, pediatrik hastalar dahil 124 hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü IMPACT1 çalışmasında gösterilmiştir [32] ve pediatrik hastalar da dahil olmak üzere 57 hastada gerçekleştirilen IMPACT2 ile uzun süreli tedavi için onaylanmıştır [33]. 20 pediatrik hasta için, HAÖ de evde atak tedavisine ilişkin retrospektif gözlemsel bir çalışmada etkinlik ve güvenilirlik doğrulanarak erişkinlerde olduğu gibi pediatrik hastalarda da HAE-C1-INH ataklarının evde pC1-INH ile tedavisinin etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır [34].

4.1.2. İkatibant

İkatibant, çocuk C1-INH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir **(Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif)**. İki yaş ve daha büyük çocuklarda HAÖ atak tedavisinde onaylıdır. Bradikinin B2R antagonisti; subkutan olarak enjekte edilir ve sulandırma gerektirmeyen, kolayca alınabilen, kullanıma hazır stabil bir üründür. Tedavi etkisinin sürdürülebilirliği, pdC1-INH'den biraz daha düşüktür. Mevcut AB SmPC ve İsviçre ürün bilgilerine göre, yetersiz rahatlatma veya semptomların tekrar etmesi durumunda, yetişkinler 6 saat sonra ikinci bir enjeksiyon ve 6 saat sonra üçüncü bir enjeksiyon uygulayabilir. Çocuklar için detay verilmemiştir. 2-18 yaş çocuklarda yapılan açık etiketli bir faz III, 0.4 mg/kg (maksimum 30 mg) etkinlik ve güvenlik çalışmasında atak tedavisinde kullanılmış, semptomlarda düzelme ortalama 1 saatte başlamış

ve atak tedavisinde etkinliği doğrulanmıştır [35]. Bazı hastalarda tek doz icatibant'ın yeterli olmadığına dair kanıtlar vardır. İkatibant kullanılan HAÖ ataklarının %19 unda bir veya daha fazla ek ikatibant ve/veya C1-INH enjeksiyonunun gerektiği bildirilmiştir [36].

4.1.3. Rekombinant insan C1-İNH konsantresi (rhC1-İNH) Ruconest®

Çocuk C1-İNH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir (Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif). Adölesan ve erişkinde EMA ve FDA onayı mevcuttur. Oniki-18 yaşındaki hastalar 3 gruba ayrılmış; akut HAÖ tedavisi için 1. gruba 50 U/kg (%46), 2. gruba 2100 U (%16) ve 3. gruba 2100 U ve 4 saat içinde yanıt yok ise ek doz (4200, 6300 ü) verilmiş, fonksiyonel plazma C1-İNH düzeyi bakılan hastaların hepsinde normale (>%70) yükselmiştir. Çalışma süresince hastaların 1- 5 atağında rhC1-İNH verilmiş; semptomların azalmaya başlama süresi 19-78.5 dk (median) ve minimum semptoma ulaşma süresi 120-190 dk (median) olarak saptanmıştır [37].

4.1.4. Ekallantid

Plazma kallikrein inhibitörü Kalbitor®'daki aktif madde, kallikreini bloke eden ve böylece şişme ataklarını azaltmaya yardımcı olması beklenen 60 amino asitli bir rekombinant protein olan ekallantiddir. Ekallantid, adölesan C1-İNH HAÖ hastalarının akut atak tedavisinde etkin bir tedavidir (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). ABD'de ≥ 12 yaşta onaylıdır ve anafilaksi riskini vurgulayan bir uyarıya sahiptir. Bu nedenle evde hastanın kendi kendine uygulaması uygun değildir. 9-17 yaş hastalarda 30 mg sc uygulanmış, iyileşme median 55 dk.da (32-117) (ÇAA) başlamıştır. Atakların %89'unda ilk 4 saatte atakta düzelleme başlamıştır [38].

4.2. Kısa süreli profilaksi (KSP)

İnvazif tıbbi, cerrahi veya diş prosedürlerinden önce uygulanır. Diş tedavisinden sonra larenks ataklarından ölen hastalarla ilgili raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle diş etlerinin önemli derecede travmatize olduğu diş tedavisi (entübasyonlu ve entübasyonsuz), endotrakeal entübasyon gerektiren işlemler, bronkoskopi, ösefagogastroduodenoskopi, boyun ve baş bölgesine cerrahi müdahaleler ve diğer gerekli cerrahi işlemler gibi işlemlerden önce kısa süreli profilaksi önerilir. Çocuk HAÖ hastalarda kısa süreli profilakside intravenöz pdC1-İNH kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). Herhangi bir tıbbi, cerrahi veya diş müdahalesi sırasında ve işlem sonrasında HAÖ akut tedavisi için kullanılan ilaçlar (pdC1-İNH veya icatibant) hazır bulundurulmalıdır (**Kanıt kalitesi: Düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). İşlemden sonraki 72 saat içinde de HAÖ atak gözlenebileceği ve bu durumda atak tedavisinin hastanın yanında bulunması gerektiği hastaya bildirilmelidir. Atağı tetikleyebilecek stresli yaşam olayları için de KSP önerilir. KSP'nin verilip verilmeyeceği belirsiz durumlarda, ilgili hekim karar almak için HAÖ merkezi ile iletişime geçmelidir. Yüksek plazma seviyelerini sağlamak için planlanan prosedüre mümkün olduğunca kısa süre kaldığı dönemde profilaksi (işleme 30 dakika ila 1 saat kala) uygulanması önerilmektedir. Pedyatrik hastalarda KSP için sadece intravenöz pdC1-İNH konsantreleri önerilir. Androjenler ve traneksamik asitle ilgili önceki

tavsiyeler güncelliğini yitirmiştir. Ancak pdC1-INH konsantreleri bulunamadığında işlemiden 5 gün önce başlayıp işlemiden sonra 2 gün devam etmek üzere danazol 5-10 mg/kg/ gün (maksimum 600 mg) ikinci tercih olarak kullanılabilir.

(Cinryze® 2-11 yaş, 10-25 kg; 500 IU iv, 2-11 yaş, >25 kg; 1000 IU iv, 12-18 yaş, 1000 IU iv veya Berinert® 15-30 IU/kg iv) stres faktöründen 1-<6 saat önce verilir [3, 39]. İntravenöz pdC1-INH (Berinert®) ile çocuk ve ergenlerde KSP için spesifik bir veri mevcut değildir ancak pediatrik hastaları da içeren 171 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada ve Berinert® kayıt sistemindeki 79 hastada intravenöz pdC1-INH (Berinert®) ile kısa-dönem profilakside etkinlik ve güvenlik doğrulanmıştır [40, 41].

4.3. Uzun süreli profilaksi (USP)

USP kararı hastanın yaşam kalitesi, atak sıklığı, atak şiddeti (özellikle hayatı tehdit eden), komorbid durumlar ve acil tedaviye erişim durumuna göre verilir ve 12 yaşından büyük çocuklarda erişkinler ile benzerdir [2]. Oniki yaşından küçük çocuklarda bu konuda tam bir uzlaşma yoktur. Hastalığın şiddeti zamanla değişebileceğinden, USP'ye başlama veya devam etme ihtiyacı aralıklı olarak gözden geçirilmelidir. USP'de kullanılacak ilaçlar birinci ve ikinci basamak olarak gruplandırılır. İkinci basamak profilaktik ilaçlar, birinci basamak ilaçların olmadığı veya hastanın yalnızca oral tedaviyi kabul edeceği ve potansiyel yan etkilerin kabul edilebileceği durumlar için düşünülmelidir [3, 39] (Tablo 2).

2 yaşından küçük hastalarda USP önerilmemektedir. 6 yaşından küçük çocuklar için, yeterli kanıt mevcut değildir ve hiçbir ilaç onay almamıştır.

4.3.1. Birinci basamak ilaçlar

Çocuk HAÖ hastalarında uzun süreli profilaksi uygulanması endike olduğunda pdC1-INH tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**).

C1-INH konsantresi, Cinryze®; her ay en az 1 HAÖ atağı geçiren veya larenks ödemi hikâyesi olan 23 çocuğun dâhil edildiği USP çalışmasında hastalara 3-7 günde bir 1000 IU Cinryze® verilmiş, hastaların atak sıklığı 3 atak/aydan 0.39 atak/ay'a düşmüştür [42]. Benzer şekilde, 12 çocukta, randomize, tek kör bir faz III çalışmada rutin profilaksi etkili ve güvenli bulunmuştur [43].

C1-INH konsantresi, Haegarda®/Berinert® (subkutan); uzun dönem profilaksiyi inceleyen 2 çalışmada çocuk hastalar da dâhil edilmiş (yaş ≥8 ve ≥12 yıl), SK C1-INH konsantresinin ataklara bağlı hastane yatışını ve atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Çocuk vakalara ilişkin ayrıntılı veri çalışmalarda sunulmamıştır [44, 45]. Bu çalışmaların bir alt grup analizi, intravenözden subkutan uzun süreli profilaksiye geçişin hastalar için önemli bir fayda ile sonuçlanabileceğini göstermiştir [46].

Lanadelumab; Takhzyro®; Parenteral kallikrein inhibitörü lanadelumab, yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin BK oluşturmak üzere proteolizi yoluyla anjioödem

ataklarına yol açan artan plazma kallikreinproteolitik aktivitesini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Lanadelumab, subkutanenjeksiyon için 300 mg'lık bir çözelti olarak mevcuttur. Farklı dozlarda lanadelumab ile uzun süreli profilaksinin etkinliği ve güvenliği, ≥ 12 yaşındaki 10 ergen dahil 125 hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü HELP çalışmasında gösterilmiştir. Ergenler için sonuçlar ayrıntılı bildirilmemiştir [47]. 212 hastanın dâhil edildiği uzun dönem izlem çalışmasında HAÖ ataklarının bazale göre %87.4 azaldığı, ataksız geçirilen ortalama zamanın 14.8 ay olduğu raporlanmıştır. Çalışmaya 12-18 yaş arası 21 hasta alınmış ve çocuk vakalara ilişkin ayrıntılı veri sunulmamıştır [48].

4.3.2. İkinci basamak ilaçlar

Danazol; etkisi azaltılmış bir androjendir. Farkas ve ark, 4 çocuğa (3 erkek, 1 kız) danazol 100 mg 2-3 günde bir, 2-6 yıl süresince vermişler ve klinik remisyon sağladıklarını belirtmişlerdir. Hastalarda yan etkiye rastlanmadığı belirtilmekle birlikte yayında ayrıntı da verilmemiştir [49]. İlacın bilinen yan etkileri arasında kilo alma, akne, ödem, saç dökülmesi, menstrüel bozukluklar, amenore, virilizasyon, emosyonel labilite, hepatik disfonksiyon bulunur. Çocuklarda kemik maturasyonu, seksüel gelişim ve büyümede istenmeyen etkilere yol açar [1]. Kılavuzlar, küçük çocuklarda ve Tanner evre V'den önce uzun-dönem profilakside androjenlerin kullanımını önermemektedir [1, 2]. Çocuk HAÖ hastalarının uzun süreli profilaksisinde androjenler kullanılmamalıdır (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**).

Traneksamik asit; Antifibrinolitikler, daha iyi alternatiflerin olmaması nedeniyle dünyanın birçok yerinde C1-INH HAÖ'yü tedavi için kullanılmaktadır [50]. Atenüe androjenlerden daha az etkilidirler ancak iyi güvenlik profilleri nedeniyle bazen çocuklarda uzun dönem profilaksi için olası bir seçenek olarak kullanılırlar. İki erken çift kör, plasebo kontrollü çalışma (5 ve 18 hasta) atak sıklığında bir azalma göstermiştir [51, 52]. Traneksamik asit olan ve olmayan hastalarda USP'yi karşılaştıran daha yeni bir prospektif çalışmada herhangi bir etki gösterilmemiştir [53]. Daha etkili seçenekler mevcut olduğundan, mevcut bir onaya rağmen Wahn ve arkadaşları pediatrik hastalarda traneksamik asiti önermemektedir [1].

5. Herediter anjioödem yönetiminde genel öneriler

Onaylanmış ilaçların tümü genellikle etkilidir. Birkaç olası tedavi seçeneği olması durumunda, seçim tartışılmalı ve tedavilerin avantaj ve dezavantajları tartışılmalıdır. Dikkatlice seçilmiş vakalarda endikasyon dışı tedaviye karar vermeden önce, her bir ülkedeki mevcut ilaç onayları dikkate alınmalıdır. Bir terapi oluşturulurken bireysel klinik tablo, dış koşullar ve hastanın istekleri de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, çocuklar ve ergenler için **kiloya bağlı bir dozaj** arzu edilir.

Hastaların eylem planı olması önerilmektedir (**Kanıt kalitesi: Çok düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). Bir **eylem planı**, hasta ve ebeveynlere evde ve kreşte/okulda optimal

hastalık yönetimi için belirli durumlarda nasıl davranacaklarını gösterir. Bu, prodromal belirtilerin nasıl tanınacağını ve olası tetikleyicilere karşı duyarlı olmayı öğrenmeyi içerir. Hastanın teşhisi ve önerilen tedaviyi içeren bir **acil sağlık kartı** taşıması, tedavinin gecikmesini ve yanlış ilaç tedavisini önleyebilir. Hasta, kullanılan ilaçlarla (parti numarası da dahil olmak üzere kan ürünleri için) ve mümkünse tetikleyici faktörlerle birlikte her şişliğin belgelendiği bir **günlük** tutmalıdır. Çocukluk ve adolesan dönemde hastalığın izleminde HAÖ aktivitesi, yükü ve kontrol düzeyini ölçen valide edilmiş ölçekler bulunmamaktadır.

5.1. Hasta Yönetiminde HAÖ Merkezi ile İşbirliği Önemlidir

Hastalara hastalığa özgü kapsamlı bakıma erişim sağlamak için özel bir HAÖ merkezi ile işbirliği şarttır.

5.2. HAÖ Tedavisinde Hastanın Kendisinin Tedavisini Yönetimi ve Evde Atak Tedavisi

Çocuk hastalar ve/ veya bakım verenleri atak durumunda C1-INH konsantresi ve subkutan ikatibanti kendi kendilerine uygulamaları konusunda eğitilmelidir (**Kanıt kalitesi: Düşük, öneri düzeyi: Kuvvetli pozitif**). Çocuklar ve ergenler de dahil olmak üzere birçok hasta için tıbbi gözetim altında evde kendi kendine tedavi mümkündür. Hastalar, ebeveynler ve bakıcılar, kendi kendine uygulama teknikleri konusunda yeterince eğitilmiş olmalı ve saklama ve işleme ile ilgili özel önlemler konusunda bilgilendirilmelidir.

5.3. HAÖ Çocuklarda Ergenlikte Hormonal Değişiklikler Atak Sıklığını Arttırabilir

Cinsel hormon dalgalanmalarının atak sıklığını etkileyebileceği iyi bilinmektedir ve menstrüasyon uzun zamandır bazı kadınlarda tetikleyici olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kaçınılması gereken östrojen içeren kontraseptifler gibi ergenliğin de hastalığı alevlendirdiği bildirilmiştir. Progestin içeren kontraseptifler HAÖ-C1-INH semptomlarını hafifletebilir, bu nedenle iyi tolere edilirse bunlar menarş zamanından itibaren alınabilir.

Tablo 1. Çocuklarda tanıda gecikmeye katkıda bulunan faktörler

- HAÖ farkındalığı konusunda eksiklik
- Aile öyküsü eksikliği
- Semptom tanıma ve uygun test eksikliği
- 12 aylıktan küçük çocuklarda yanlış test sonuçları
- Semptomlar gelişene kadar HAÖ tanı testini geciktirmek
- Ailenin inkâr veya suçluluk nedeniyle HAÖ testini reddetmesi
- Küçük çocuklarda daha az şiddette semptomlar
- Çocuğun semptomları sözelleştirememesi
- Semptomların erken yanlış teşhisi

Tablo 2. HAÖ tedavisinde çocuklarda kullanılan ilaçların doz ve onay durumu[2]

İlaç	Ev tedavisi	Atak tedavisi	Kısa Süreli profilaksi (KSP)	Uzun Süreli Profilaksi (USP)	Onay durumu ve Klinik uygulamada önemli noktalar
PdC1-INH					-1 saat içinde yanıt yoksa doz tekrarlanır. -Larens atağında daha erken tekrarlanabilir.
-Berinert® 500/1500 iv	Mümkün	≥0 yaş: 20 IU/kg	≥0 yaş: 20 IU/kg	-----	BERINERT®: Avrupada bazı ülkelerde atak tedavisi onaylı. EMA onayı+: Çocuk, adolosa, erişkinlerde KDP -FDA onayı: Atak tedavisinde adolosa, erişkinlerde -Türkiye'de atak tedavisinde ve KDP onaylı.
-Haegarda®* Berinert® 2000/300 0 s.c*	Mümkün	-----	-----	≥12 y: 60 IU/kg 2x/hafta	CINRYZE®: -EMA ≥2 yaş atak ve KDP için, ≥6 yaş UDP için onayladı. -FDA ≥6 yaş UDP için onayladı. -Türkiye'de ≥2 yaş: Atak, KDP ≥6 yaş: UDP için onaylıdır. UDP geri ödemesi yoktur.
-CINRYZE® (iv)	Mümkün	2-11 y (10-25 kg): 500 IU >25 kg: 1000 IU	2-11 y (10-25 kg): 500 IU >25 kg: 1000 IU	6-11 y:500 IU/ ≥12 y:1000 IU/ 3-4 günde bir	
RhC1-INH Ruconest®* (iv)	Mümkün	Adölesan, erişkin <84 kg: 50 IU/kg ≥84 kg: 4200 IU	-----	-----	-EMA ve FDA erişkin ve adolosa onayladı -24 saat içinde en fazla 2 doz.
İkatabant asetat (s.c) -Firazyr® (s.c)* -İcatin® (s.c) -Bradikant® (s.c) -Estereban® (s.c) -Heact® (s.c)	Mümkün	2- <18 y: 12-25 kg:10 mg 26-40 kg:15 mg 41-50 kg:20 mg 51-65 kg:25 mg >65 kg:30 mg ≥18 y:30 mg	-----	-----	-EMA ≥2 yaş çocuk, adolosa ve erişkinlerde, FDA erişkinlerde onayladı -Türkiye'de ≥2 yaş hastalarda atak tedavisinde onaylıdır. -En az 6 saatlik aralıklarla olmak üzere 24 saat içinde en fazla 3 doz uygulanabilir.
Ekallantid (s.c)* -Kalbitor® (s.c)*	----- Anafilaksi riski nedeniyle hastanın kendine uygulaması onaylı değil.	≥12 yaş: 30 mg	-----	-----	-EMA onayı yok. -FDA ≥12 yaşta onayladı. -24 saat içinde en fazla 2 doz.
Lanadelumab (s.c)* -Takhzyro® (sc)*	Mümkün	-----	-----	≥12 y: 300 mg/2 hafta	-≥12 y: FDA onayı+, EMA onay+ -2-11 yaş klinik çalışma devam etmektedir
Traneksamik asit -Cyklokapron® (oral)	Mümkün	-----	-----	Birinci basamak önerilen C1-INH kullanılamıyorsa 30-50 mg/kg/gün	Çocuklarda USP'de birinci basamak önerilen C1-INH kullanılamıyorsa androjenlerden daha güvenilir olduğu için traneksamik asit androjenlere tercih edilir. -Ancak USP ile ilgili etki gösterilememiştir--
Danazol (oral)	Mümkün	-----	5-10 mg/kg/gün (maksimum 600 mg/gün) İşlemden 5 gün önce başlanıp işlemden sonra 2 gün daha devam edilir	Çocuklarda (Tanner I-IV) de asla kullanılmaz kontrendikedir Birinci basamak önerilen ilaç kullanılamıyorsa mecbur kalınırsa Taner V evrede 2,5 mg/kg/gün,	
Berotratsat* -Orladeyo®* (Oral)	Mümkün	-----	-----	≥12 yaş ve ≥40 kg ise besinlerle 150 mg po	FDA onayı (+), EMA onayı (+) Türkiye'de onayı yok

*: Türkiye'de bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, et al., Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020. 31(8): p. 974-989.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*, 2022.
3. Busse, P.J., et al., US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. 9(1): p. 132-150 e3.
4. Lumry, W.R., Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care*, 2013. 19(7 Suppl): p. s103-10.
5. Ertoý Karagol, H.I., et al., Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(7): p. 685-90.
6. Nanda, M.K., et al., Clinical features of pediatric hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015. 3(3): p. 392-5.
7. Christiansen, S.C., et al., Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016. 55(10): p. 935-42.
8. Bork, K., et al., Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 2006. 119(3): p. 267-74.
9. Bygum, A., et al., Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 2011. 66(1): p. 76-84.
10. Roche, O., et al., Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005. 94(4): p. 498-503.
11. Farkas, H., Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 18.
12. Ocak, M., et al., Recurrent angioedema in childhood: hereditary angioedema or histaminergic angioedema? *Pediatr Dermatol*, 2021. 38(1): p. 143-148.
13. Zanichelli, A., et al., Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. 117(4): p. 394-398.
14. Johnston, D.T. and R.C. Smith, Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*, 2020. 41(Suppl 1): p. S43-S46.
15. Farkas, H., et al., International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 2017. 72(2): p. 300-313.
16. Farkas, H., et al., Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, 2007. 120(3): p. e713-22.
17. Bouillet, L., et al., Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(5): p. 484 e1-4.

18. Bennett, G. and T. Craig, Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc*, 2015. 36(1): p. 70-3.
19. Prematta, M.J., et al., Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther*, 2012. 29(10): p. 913-22.
20. Magerl, M., et al., Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*, 2014. 39(3): p. 298-303.
21. Martinez-Saguer, I. and H. Farkas, Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*, 2016. 137(2): p. e20152411.
22. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 130(3): p. 692-7.
23. El-Hachem, C., et al., [Hereditary angioneurotic edema: a case report in a 3-year-old child]. *Arch Pediatr*, 2005. 12(8): p. 1232-6.
24. Tarzi, M.D., et al., An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*, 2007. 149(3): p. 513-6.
25. Zanichelli, A., et al., A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 11.
26. Cicardi, M. and B.L. Zuraw, Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. 6(4): p. 1132-1141.
27. Pedrosa, M., et al., Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*, 2016. 36(1): p. 16-8.
28. Lumry, W., et al., Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015. 26(7): p. 674-80.
29. Zuraw, B.L., et al., Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010. 363(6): p. 513-22.
30. Riedl, M.A., et al., Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012. 108(1): p. 49-53.
31. Schneider, L., et al., C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(1): p. 54-60.
32. Craig, T.J., et al., Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(4): p. 801-8.
33. Craig, T.J., et al., C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*, 2011. 66(12): p. 1604-11.

34. Kreuz, W., et al., Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion*, 2012. 52(1): p. 100-7.
35. Farkas, H., et al., Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. 5(6): p. 1671-1678 e2.
36. Longhurst, H.J., et al., Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc*, 2015. 36(5): p. 399-406.
37. Baker, J.W., et al., Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. 5(4): p. 1091-1097.
38. MacGinnitie, A.J., et al., Use of ecallantide in pediatric hereditary angioedema. *Pediatrics*, 2013. 132(2): p. e490-7.
39. Maurer, M., et al., The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 2018. 73(8): p. 1575-1596.
40. Bork, K., et al., Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011. 112(1): p. 58-64.
41. Magerl, M., et al., Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017. 118(1): p. 110-112.
42. Lumry, W., et al., Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*, 2013. 162(5): p. 1017-22 e1-2.
43. Aygoren-Pursun, E., et al., A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019. 30(5): p. 553-561.
44. Craig, T., et al., Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. 7(6): p. 1793-1802 e2.
45. Longhurst, H., et al., Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*, 2017. 376(12): p. 1131-1140.
46. Craig, T., et al., Treatment effect of switching from intravenous to subcutaneous C1-inhibitor for prevention of hereditary angioedema attacks: COMPACT subgroup findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. 7(6): p. 2035-2038.
47. Banerji, A., et al., Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 320(20): p. 2108-2121.
48. Banerji, A., et al., Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE Study. *Allergy*, 2021.

49. Farkas, H., et al., Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. Lancet, 1999. 354(9183): p. 1031-2.
50. Longhurst, H. and E. Zinser, Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am, 2017. 37(3): p. 557-570.
51. Frank, M.M., et al., Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. N Engl J Med, 1972. 286(15): p. 808-12.
52. Sheffer, A.L., K.F. Austen, and F.S. Rosen, Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. N Engl J Med, 1972. 287(9): p. 452-4.
53. Zanichelli, A., et al., Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. Allergy, 2011. 66(2): p. 192-6.