

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALARINDA ATAK ANINDA VE ATAK
DIŞI DÖNEMDE PULMONER ARTERİYEL STIFFNESS
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE BÜYÜKBOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALARINDA ATAK ANINDA VE ATAK
DIŞI DÖNEMDE PULMONER ARTERİYEL STIFFNESS
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE BÜYÜKBOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ŞEVKET ARSLAN

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Şevket ARSLAN' a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve değerli hocam Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana her daim yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa ÇELİK ve Doç. Dr. Fatih ÇÖLKESEN'e, değerli arkadaşlarım Dr. Fatih KALELİ ve Dr. Cengizhan DOĞAN'a, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlarımız, hemşirelerimiz ve sekreterimiz Nadire Hanım'a,

Asistanlık ve tez dönemimde manevi desteğini esirgemeyen değerli abim Uzm. Dr. Fethi YÖNET'e,

Asistanlık dönemimde birlikte ders çalıştığım, birlikte tez yazdığım, dertleştiğim, Konya'yı sevme nedenim olan eşkıdemlerim Dr. Esmâ Aybüke BİLEN, Dr. Meryem KARABACAK, Dr. Yeliz AKKABAK, Dr. Hilal TİRYAKİ, Dr Ayşe AVCU'ya,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, pek çok şey paylaştığım değerli uzman, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Hereditör Anjioödem Hastalarında Atak ve Atak Dışı Dönemde Pulmoner Arteriyel Stiffness Değerlendirilmesi

Dr. Emine BÜYÜKBOZ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

Amaç: Hereditör anjioödem, bradikinin ilişkili anjioödem atakları ile seyreden, tedavi edilmediği takdirde hayati tehlike oluşturan bir hastalıktır. Bu çalışmamızda hereditör anjioödem hastalarında ekokardiyografik yöntemle atak döneminde ve atak dışı dönemde pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapılarak; kardiyovasküler hastalık gelişimi, pulmoner hipertansiyon gelişiminin erken tespiti, kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi hakkında yorum yapmak ayrıca güncel pratiğe pulmoner arteriyel stiffness ölçümünün atak tanı kriteri olarak kullanılabilirliği yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine atak ve atak dışı dönemde başvuran toplamda 34 Hereditör anjioödem hastası ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hipertirodi tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik fonksiyonları, IVRT, IVCT, ET, pulmoner arteriyel stiffness hesaplanması için pulmoner akışın maksimum frekans kayması(MSS) ve akselerasyon zamanı (PAAT) ölçülmüştür. PAS hesaplanması için; $PAS = MSS/PAAT$ formülü kullanılmıştır. Miyokardiyal performans indeksi $IVRT + IVCT/ET$ formülünden hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 34(63.0%) hereditör anjioödem hastası, 20(37.0%) kontrol grubu olmak üzere toplam 54 hasta dahil edilmiştir. Hereditör anjioödem tanısı olan hastaların 22(64.7%) si kadın, 12(35.3%) ü erkektir. Kontrol grubundaki hastaların 10(50.0%) u kadın, 10(50.0%) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 38.03 ± 11.57 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 37.60 ± 11.74 yıldır. Yaş ve cinsiyetin gruplara dağılımı homojendir. Hasta ve kontrol grubunun eko parametreleri arasındaki istatistiki karşılaştırmada LVESD ($p=0.027$), SEPTAL E ($p=0.033$), SEPTAL A ($p=0.043$), IVCT ($p=0.038$), MPI ($p=0.007$) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve istatistiki olarak anlamlıdır. LAVİ(ml) değeri hasta grubunda kontrol grubundan düşük bulunmuştur, ve istatistiki olarak anlamlıdır($p=0.042$). PAS değeri ve diğer ekokardiyografik değişkenler hereditör anjioödem hastaları ile kontrol grubu hastaları arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Hereditör anjioödem hastalarının yaş, atak sıklığı, hastalık süresi ve tanıda gecikme süreleri ile LVESD; SEPTAL E,

SEPTAL A, IVCT, MPI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0.005$). Herediter anjioödem hastalarının atak dışı ve atak verileri arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi hasta ve kontrol grubu arasında ayrıca hasta grubunda atak ve atak dışı dönem karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir fark bulunmamış olup daha büyük hasta gruplarında PAS değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. MPI hasta grubunda kontrol grubuna yüksek bulunmuş olup herediter anjioödem hasta grubunda gelişecek kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabilir. Herediter anjioödem hasta grubunda takipte kardiyak etkiler açısından MPI kullanılabilir. Önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde herediter anjioödem hastalarında kardiyovasküler hastalık riski artmıştır, düzenli kardiyovasküler sistem takibi önerilir.

Anahtar kelimeler: Herediter anjioödem, pulmoner arteriyel stiffness, miyokardiyal performans indeksi

ABSTRACT

Evaluation of Pulmonary Arterial Stiffness in Hereditary Angioedema Patients During Attack and Non-Attack Period

Dr. Emine BÜYÜKBOZ, Specialist Thesis, KONYA, 2024

Objective: Hereditary angioedema is a life-threatening disease characterized by bradykinin-associated angioedema attacks. In this study, we aimed to evaluate pulmonary arterial stiffness in patients with hereditary angioedema by echocardiographic method during the attack and non-attack periods; to comment on the development of cardiovascular disease, early detection of pulmonary hypertension, its relationship with cardiovascular mortality and to evaluate the use of pulmonary arterial stiffness measurement as an attack diagnostic criterion in current practice.

Method: A total of 34 patients with hereditary angioedema who presented to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Adult Immunology and Allergy Diseases outpatient clinic during attack and non-attack periods and 20 controls consisting of healthy volunteers were included in the study. Patients with hypertension, coronary artery disease and hyperthyroidism were excluded from the study. Systolic and diastolic functions, IVRT, IVCT, ET were evaluated in the patient and control groups. Maximum frequency shift (MSS) and acceleration time (PAAT) of pulmonary flow were measured to calculate pulmonary arterial stiffness. The formula $PAS = MSS/PAAT$ was used to calculate PAS. Myocardial performance index was calculated from the formula $IVRT + IVCT/ET$.

Results: A total of 54 patients including 34(63.0%) hereditary angioedema patients and 20(37.0%) control group were included in the study. Among the patients with hereditary angioedema, 22(64.7%) were female and 12(35.3%) were male. In the control group, 10(50.0%) were female and 10(50.0%) were male. The mean age of the patients was 38.03 ± 11.57 years and the mean age of the control group was 37.60 ± 11.74 years. The distribution of age and gender in the groups was homogeneous. In the statistical comparison between the echo parameters of the patient and control groups, LVESD ($p=0.027$), SEPTAL E ($p=0.033$), SEPTAL A ($p=0.043$), IVCT ($p=0.038$), MPI ($p=0.007$) values were higher in the patient group compared to the control group and were statistically significant. La volume (ml) value was lower in the patient group than in the control group, and statistically significant ($p=0.042$). The differences in PAS value and other echocardiographic variables between patients with hereditary angioedema and control

group patients were not statistically significant ($p>0.05$). No significant correlation was found between age, frequency of attacks, duration of disease and delay in diagnosis and LVESD; SEPTAL E, SEPTAL A, IVCT, MPI values of hereditary angioedema patients ($p>0.005$). Differences between non-attack and attack data of hereditary angioedema patients were not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found in the evaluation of pulmonary arterial stiffness between the patient and the control group and also when the attack and non-attack periods were compared in the patient group, and PAS evaluation is needed in larger patient groups. MPI was found to be higher in the patient group compared to the control group and may be a harbinger of cardiovascular diseases that will develop in the hereditary angioedema patient group. MPI may be used in the hereditary angioedema patient group in terms of cardiac effects in follow-up. When evaluated together with previous studies, the risk of cardiovascular disease is increased in patients with hereditary angioedema and regular cardiovascular system follow-up is recommended.

Keywords: Hereditary angioedema, pulmonary arterial stiffness, myocardial performance index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM.....	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması.....	5
2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör	5
2.1.3.2 Sınıflama	6
2.1.4 Klinik.....	6
2.1.5 Tanı ve Laboratuvar	7
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.6 Tedavi	9
2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım.....	9
2.1.6.1.1 C1 İnhibitör Konsantreleri	9
2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti(İkatibant).....	10
2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü(Ekallantid).....	10
2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma	11
2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler	11
2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi.....	11
2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi	12

2.2 PULMONER ARTERİYEL STİFFNESS ve EKOKARDİYOGRAFİ	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Çalışmaya Dahil Edilenlerde Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi Değerlendirmesi	18
3.2 Verilerin Analizi	19
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6.KAYNAKLAR	32
8. EKLER.....	48
8.1 EK-1 Onam formu	48

TABLULAR

Tablo 2. 1 Histamin ilişkili anjioödem ve Bradikinin ilişkili anjioödem karşılaştırılması(35)	8
Tablo 4. 1 Tablo 2. Herediter anjioödem hastalarına ait bazı frekanslar n(%)	20
Tablo 4. 2 Herediter anjioödem hastalarına ait bazı frekanslar n(%)	20
Tablo 4. 3 Herediter anjioödem ve Kontrol grubu hastaların atak dışı verileri	22
Tablo 4. 4 Herediter anjioödem hastalarının HAÖ_Tip karşılaştırması	24
Tablo 4. 5 Atak dışı ve Atak değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4. 6 Değişkenler arası korelasyon katsayıları	27

ŞEKİLLER

Şekil 1 Koagülasyon Sistemi , Kompleman sistemi , Plazma Kontakt Sistemi ve C1 İnhibitörün Rolü, Ecallantid ve Icatibant (21)6

KISALTMALAR

SERPİN	Serin proteaz inhibitörü
PPK	Plazma prekallikrein
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
ABD	Amerika birleşik devletleri
HAÖ	Hereditör anjioödem
C1 inh.	C1 inhibitörü
MASP1	Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease 1
MASP2	Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease 2
C1INH-HAÖ	C1 inhibitör eksik veya fonksiyonu bozuk hereditör anjioödem
C1INH-n-HAÖ	C1 inhibitör normal hereditör anjioödem
FXII	Faktör 12
FXIIa	Faktör 12a
FXIIf	Faktör 12f
FXII-HA	Faktör 12 mutasyonuna bağlı HAÖ
PLG-HA	Plazminojen mutasyonuna bağlı HAÖ
ANGTP1-HA	Anjiopöietin mutasyonuna bağlı HAÖ
KNG1-HA	Kininojen mutasyonuna bağlı HAÖ
MYOF-HA	Miyoferlin mutasyonuna bağlı HAÖ
HS3ST6	Heparan Sülfat 3-O-sülfotransferaz
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
C4	Serum kompleman faktör 4
C3	Serum kompleman faktör 3
C2	Serum kompleman faktör 2
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü

Mg	Miligram
Kg	Kilogram
cm	santimetre
m/s	Metre/saniye
cm/s	Santimetre/saniye
mm/hg	Milimetre/civa
IU/Kg	İnternasyonel ünite/kilogram
Mg/kg	Miligram/kilogram
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
PAS	Pulmoner arteriyel stiffness
RV	Sağ Ventrikül
PV	Polisitemi Vera
PH	Pulmoner Hipertansiyon
IVCT	İzovolümetrik kasılma süresi
IVRT	İzovolümetrik gevşeme süresi
ET	Fırlatma süresi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
LV	Sol ventrikül
PA	Pulmoner arter
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RIMP	Sağ ventrikül myokardiyal performans indeksi
TAPSE	Triküspid anüler plan sistolik yer değiştirme
TR	Triküspit regürjitasyon
E	Mitral E dalgası

A	Mitral A dalgası
MSS	Pulmoner akışın maksimum frekans kayması
PAAT	Akselerasyon zamanı
RVSM	Sağ ventrikül sistolik motion
OSAS	Obstüriktif uyku apne sendromu
SS	Sistemik skleroz
ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
RHI	Reaktif hiperemi indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Herediter anjioödem (HAÖ) dokularda aşırı bradikinin birikmesi sonucu ortaya çıkan kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği, cilt ve mukozal dokuların tekrarlayan spontan şişmeleri olarak kendini gösteren ve ekstremitelerde ödeme, cilt şekil bozukluğuna, kolik karın ağrısına veya üst solunum yollarının tıkanmasına neden olan, antihistaminik, kortiosteroid ve adrenalin ile yanıt alınamayan otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır(1).

HAÖ tip I'in hastaların yaklaşık %85'inde, tip II'nin ise kalan %15'inde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. C4 hem tip I HAÖ'de hem de II'de azalırken C3 normaldir. C1-INH eksikliği, kompleman sisteminin kontrolsüz aktivasyonuna ve artmış vasküler geçirgenlik ve anjiyoödem belirtilerinin aracısı olan bradikinin salınımına neden olur(2).

HAÖ hastalarında koroner fonksiyon üzerine yapılan bir çalışmada Demirtürk ve ark. aterosklerotik plak gelişimi ile erken endotel disfonksiyonu varlığını göstermiştir(3). Firinu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise RHI ölçümü yapılarak periferik ateroskleroz gelişimi gösterilmiş ve artmış ADMA seviyelerine bakılarak aterosklerozun erken evresi olan endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(4). Bozulmuş endotel fonksiyonu, gelecekteki advers kardiyovasküler olayların ortaya çıkması ve kardiyak ölüm ile ilişkilidir (4,5).

Pulmoner arter sertliği (PAS), pulmoner vasküler yatağın yapısal özelliklerini ve işlevlerini değerlendirmek için noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi ile değerlendirilmekte ve çeşitli formüller ile hesaplanabilmektedir(6).

Pulmoner arter sertliği (PAS), pulmoner arter duvarındaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanabilir. Bu değişiklikler endotel disfonksiyonu, inflamasyon, artan kollajen birikimi ve azalmış elastin içeriği gibi faktörlere bağlı olabilir(5).

Karaca ve ark. yaptığı çalışmada PV hastalarında PAS değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. PV'li hastalarda sublinik RV disfonksiyonu olabilir ve bu hasta grubunda PH (pulmoner hipertansiyon) ve RV disfonksiyonunun erken tanısında PAS değeri kullanılabileceği ileri sürüldü.(7)

Daha önce yapılan çalışmalarda herediter anjioödemde endotel disfonksiyonu varlığı gösterilmişti ancak daha önce HAÖ hastalarında pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ekokardiyografik yöntemle atak döneminde ve atak dışı dönemde pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapılarak PAS'ın atak tanı kriteri olarak kullanılabilir olup olmadığının değerlendirilmesi ayrıca ekokardiyografi ile RV myokardiyal performans indeksi(MPI), sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi yapılarak herediter anjioödem hasta grubunda kardiyak risk değerlendirilmesi yapılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM

Hereditör anjioödem (HAÖ) dokularda aşırı bradikinin birikmesi sonucu ortaya çıkan kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği, cilt ve mukozal dokuların tekrarlayan spontan şişmeleri olarak kendini gösteren ve ekstremitelerde ödeme, cilt şekil bozukluğuna, kolik karın ağrısına veya üst solunum yollarının tıkanmasına neden olan, antihistaminik, kortiosteroid ve adrenalin ile yanıt alınamayan otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır(1).

2.1.1 Tarihçe

"Şişlik" terimi, eski kutsal yazılarda normal figürdeki bir değişikliği ve bu nedenle bir hastalık ifadesini göstermek için kullanılmıştır. Hipokrat (MÖ 377-460), organların şişmesini tanımlamak için "ödem" terimini kullanmıştır(8).

Anjioödem ilk tanımı 1882'de Quinke tarafından yapılmıştır(8). Quinke'nin öğrencisi olan E. Dinkelacker 1882'de, akut başlayan ve sınırları belirgin olan ödem vakalarını incelediği bir tez yayınlanmış, ardından Quinke tarafından bu çalışma makale olarak yayınlamış ve "anjionörotik ödem" terimi kullanılmaya başlanmıştır(9).

Sir William Osler tarafından 1888'de "American Journal of Medical Science" dergisinde yayınlanan "Hereditör Anjionörotik Ödem" başlıklı makalesi, bu hastalığın hereditör olduğunu vurgulayan ilk yayındır. Makalede küçüklüğünden beri ekstremitelerde, kalçada, genital bölgede ve boğazda tekrarlayan şişme atakları yaşayan 24 yaşındaki bir kadın tarif edilmektedir. Öykü derinleştirildiğinde hastanın ailesindeki 5 nesildeki 28 kişide aynı belirtilerin olduğu aynı zamanda 2 kişinin asfiksi nedeniyle öldüğü anlaşılmıştır. Osler, aile öyküsüne dayanarak bu hastalığın otozomal dominant bir geçişli olduğunu ileri sürmüştür(9).

Lepow ve ark. 1961'de, C1 esterazı inhibe edebilen, ısıya dayanıksız alfa-globulin yapıdaki C1 inhibitörü ilk kez keşfetmişlerdir. Aynı dönemde Landerman hereditör anjioödemli bir hastada kallikrein inhibitör seviyesinin düşük olduğunu saptayarak kallikreinin ödem gelişimini tetikleyebileceğini ileri sürmüştür(10). Donaldson ve Evans, 3 hereditör anjioödemli ailenin serumunda C1 inhibitör bulunmadığını saptamışlar ve C1 inhibitörün hereditör anjioödem'deki vasküler permeabilitenin gelişiminde önemli bir mediyatör olduğunu kanıtlamışlardır(11). Aynı

araştırmacılar kallikrein inhibitörünün eksik olduğu bilinen bir hastada eř zamanlı C1 inhibitörün de eksik olduğunu göstermişler ve burdan yola çıkarak C1 inhibitör ile kallikrein inhibitörü arasında bir ilişki olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalar, herediter anjioödemdeki vasküler permeabiliteye neden olan majör faktörün bradikinin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Rosen ve ark. tarafından 1965 yılında serum C1 inhibitör seviyesi normal ancak inhibe etme fonksiyonunda bozukluk olan bir aile bildirmişler ve böylece herediter anjioödemde iki ayrı tip olduğu kabul edilmiştir(9).

1987’de SERPING1 genindeki mutasyonlarla hastalık arasında ilişki gösterilmiştir(12). Herediter anjioödem olgularında C1-INH geninde 500 civarında mutasyon olduğu saptanmıştır(9).

2000’li yıllarda Bork ve ark. C1 inhibitör düzey ve fonksiyonlarının normal olduğu yeni tip HAÖ tanımlanmıştır(13), 2006 yılında faktör 12 geninde hastalıktan sorumlu 2 adet mutasyon saptanmış olup tip 3 olarak adlandırılmıştır(14). Bu çalışmadan bu yana, HAÖ’nün patofizyolojisi, genetik temeli, klinik prezentasyonu ve hastalık yönetimi ile ilgili çok sayıda bilgi keşfedildi ve yayınlandı(15).

2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetiği

HAÖ’nün tahmini prevalansı 50.000’de 1’dir ve 1:10.000 ila 1:150.000 arasında bildirimler yapılmıştır. Herediter anjioödem tüm ırklarda ve cinsiyetlerde rapor edilmiştir. HAÖ hastalarının %80 ila %85’inde Tip 1, %15 ila %20’sinde ise tip 2’nin ortaya çıktığı tahmin edilmektedir(15). Normal C1-INH HAÖ’nün prevalansı bilinmemekle birlikte çok daha düşük olduğu tahmin edilmektedir(16).

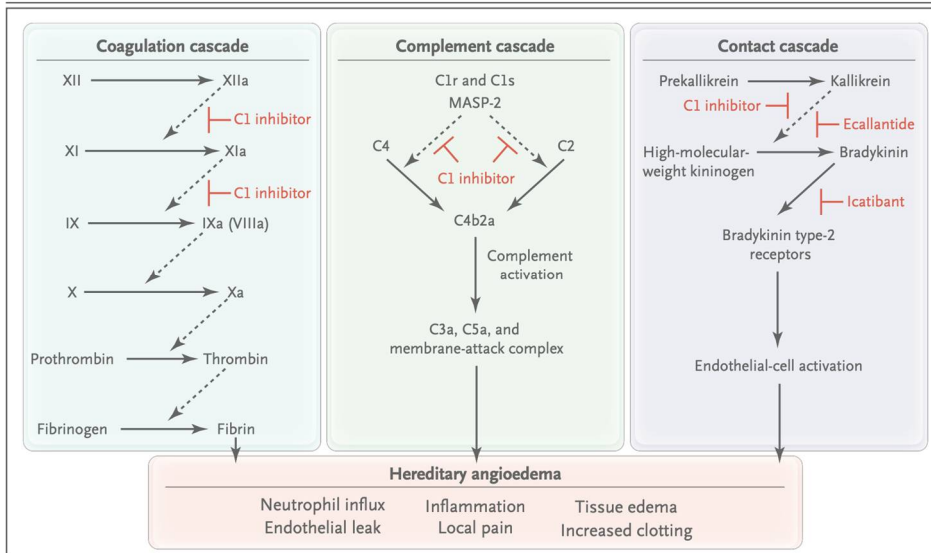
Otozomal dominant kalıtım gösterir, *SERPING1* genindeki çeşitli mutasyonların, C1 inhibitör (C1-INH) seviyesi düşük ve fonksiyonel eksikliği olması ile karakterize edilen HAÖ Tip 1’e veya C1 inhibitör seviyesi normal ve fonksiyon bozukluğu olan HAÖ Tip 2’ye neden olduğu rapor edilmiştir. Hastalarda aile öyküsü olmaması hastalığı dışlayıcı kriter değildir; yaklaşık %25’i ‘*de novo*’ mutantlar olarak sınıflandırılabilir, bu grupta ailede HAÖ öyküsü olmamakla birlikte tipik anjiyoödem semptomları mevcuttur(17).

2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması

Hereditör Anjioödem (HAÖ)'de kliniğin ortaya çıkışında patogenezde rol oynayan, anjioödemden sorumlu asıl mediyatör bradikinin; bradikinin artışı ile çeşitli dokularda mukoza veya submukozalardaki damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışı olmakta ve intravasküler sıvılar lokal olarak interstisyel alana geçmektedir(18).

2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör

Serin proteaz inhibitörü olan C1-INH, erken kompleman proteazlarının yanı sıra kontakt sistem proteazları, plazma kallikrein ve pıhtılaşma faktörü XIIa'nın ana inhibitörüdür(19). Ayrıca nispeten minör bir plazmin ve faktör XIa inhibitörüdür. Yeterli C1-INH seviyelerinin yokluğunda, hedef proteazların aktivasyonu artar(18,19). Ödem temel sebebi bradikinin üretimini arttıran gelişmiş kontakt sistemi aktivasyonudur(18). Bradikinin endotel yüzeyinde bulunan B2 reseptörüne bağlanarak damar geçirgenliğinde artışa, vazodilatasyona ve düz kas kasılmasına yol açar(20). Plazma kontakt sistem aktivasyonu ile yüksek moleküler ağırlıklı kininojen(HMWK) yıkılarak, yıkım ürünü olarak bradikinin açığa çıkarılır. C1-INH eksikliği veya yeterince fonksiyon gösterememesi bradikinin artmış üretimine bu yolla neden olur(21). HAÖ tanısı için anahtar tanı biyobelirteçleri olan azalmış C4 ve C2 seviyeleri, aktif C1r ve C1'lerin C1-INH tarafından yeterli inhibisyonu olmadığında klasik kompleman yolunun aktivasyonunun sonucudur. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunluğunda C4 seviyesi sürekli olarak azalır(18).



Şekil 1 Koagülasyon Sistemi , Kompleman sistemi , Plazma Kontakt Sistemi ve C1 İnhibitörün Rolü, Ecallantid ve Icatibant (22)

2.1.3.2 Sınıflama

HAÖ başlıca iki ana gruba ayrılır: C1-İNH seviye veya aktivitesinde eksiklik olan “C1-İNH HAÖ” ve C1-İNH seviye ve aktivitesi normal olan “normal C1-İNH HAÖ” (23).

C1-İNH HAÖ SERPİNG1 gen mutasyonu ile oluşur ve 2 gruba ayrılır; C1-İNH seviyesinin düşük olduğu Tip I C1-İNH HAÖ (%85 oranında) ve C1 inhibitör seviyesinin normal olup enzim aktivitesinin düşük olduğu Tip II C1-İNH HAÖ (%15 oranında)(23).

Tip 3 olarak da adlandırılabilen normal C1-İNH HAÖ saptanan mutasyona göre; HAÖ-FXII, HAÖ-KNG1, HAÖ-PLG, HAÖ-HS3ST6, HAÖ-ANGPT1, HAÖ-MYOF veya mutasyonu henüz saptanmamış(bilinmeyen mutasyonlu) HAÖ olarak isimlendirilebilir. Normal C1-İNH HAÖ, C1-İNH HAÖ’e göre çok daha nadir görülür (23).

2.1.4 Klinik

Hereditör anjioödem; derinin dermis tabakası ve submukozal dokularda ortaya çıkan, kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği, gode bırakmayan, asimetrik tutulum gösteren, lokal anjioödem atakları ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır(24,25).

Hereditör anjioödemde atak; C1 inhibitör eksikliği veya fonksiyonel eksikliğine sekonder bradikinin artışına bağlı gelişen postkapiller venüllerdeki plazmanın derinin dermal tabakaları arasına sızması sonucu gelişen vücudun her yerinde olabilen ödemle karakterizedir, kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği, cilt ve mukozal dokuların tekrarlayan spontan şişmeleri olarak kendini gösteren ve ekstremitelerde ödeme, cilt şekil bozukluğuna, kolik karın ağrısına veya üst solunum yollarının tıkanmasına neden olan antihistaminik, steroid ve adrenalin tedavisine yanıt alınamayan, 2-5 gün kadar sürüp kendiliğinden düzelen bir klinik tablodur(1).

HAÖ atakları genellikle 2 yaşından sonra ortaya çıkmakta olup, klinik bulguları bradikinin artışına bağlı olarak vazodilatasyon ve damar geçirgenliğine bağlı olarak ortaya çıkar, atak süresi 2-5 gündür, tutulum yerine göre kendiliğinden düzelmekle birlikte larinks ödemi gelişmesi halinde hayati tehlike oluşturabilir. Ekstremitelerde, yüzde, hava yolunda, genital, üriner ve gastrointestinal sistemde mukoza ve submukozalarda tutulum görülebilir (24,25). Gastrointestinal

sistem tutulumuna sekonder; karın ağrısı atakları, bulantı kusma ishal ile hastalar gelebilirken; karın atakları akut batın ile karışabilir ve bu da hastalarda gereksiz cerrahi yapılmasına neden olabilir. Genital ödem ve larenks ödemi sıklığı diğer anjioödem tiplerine göre herediter anjiodemde daha fazladır. Adrenalin, antihistamik ve kortikosteroid tedavisine yanıtıdır. Semptom sıklığı ve şiddeti, aynı ailenin üyeleri arasında dahi son derece değişken olabilir(26).

Hastalar çoğunlukla çevresel tetikleyicilere sekonder atakla gelir(26); emosyonel stres, yorgunluk, fiziksel travma, enfeksiyon, tıbbi veya cerrahi girişimler, diş çekimi, günlük sosyal aktiviteler, menstruasyon atağı olarak sıralanabilir. ACEİ kullanımı ve östrojen içeren oral kontraseptifler atakları tetikleyebilir(27,28). Anjiodem atakları herhangi bir tetikleyici olmadan da meydana gelebilir(27,29).

Hastalarda atak öncesinde prodromal belirtiler görülebilir. Yorgunluk, rahatsızlık hissi, sinirlilik, deride/elde/ayakta karıncalanma, kaşıntı, eritema marginatum, bulantı, midede kramp, baş ve eklem ağrıları olabilir(30,31).

2.1.5 Tanı ve Laboratuvar

Herediter anjioödem tanısı klinik bulgular ve laboratuvar testleriyle birlikte konulmaktadır. Klinik olarak şüphelenilen hastalarda laboratuvar testleri yapılmalıdır. HAÖ şüphesi olan tüm olgularda ilk olarak C4 düzeyi bakılmalıdır. C4 düzeyi C1-INH HAÖ olgularının çoğunda hem atak dönemi hem atak dışı dönemde genellikle düşük ölçülür(32). C4 düzeyi tarama testi olarak kullanılabilir(26). Ancak bazı hastalarda C4 düzeyinin atak dışı dönemde sınırda düşük veya normal olduğu tespit edildiği için normal ölçülen C4 seviyesi HAÖ tanısını dışlamamaktadır(33).

C1 inhibitör düzey ve fonksiyonunun ölçümü, hastalığın tanısını koymada ve herediter anjioödem alt tipini belirlemede fayda sağlar. Tip 1 HAÖ'de C4 ve C1 inhibitör düzeyi düşük ölçülür. C4 düzeyi düşük, C1 inhibitör seviyesi normal olan klinik olarak şüpheli ettiğimiz vakalarda C1 inhibitör fonksiyonu ölçülür; C1 inhibitör aktivitesinin düşük ölçülmesi tip 2 HAÖ tanısı koydurur(34).

Tip 1 ve tip 2 HAÖ hastalarının tanısı genellikle klinik ve laboratuvar testleri ile koyulabilmekte olduğu için genetik test kullanımı önerilmemektedir(35). Klinik olarak HAÖ şüphesi olan ancak C4 ve C1 inhibitör fonksiyon ve düzeyi normal olan vakalarda tip3 HAÖ araştırılması için genetik test yapılması gerekmektedir(34).

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Hereditör anjioödem ayırıcı tanısında diğer anjioödem yapan hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Ayrıntılı anamnez, aile öyküsü, fizik muayene anjioödem etyolojisini aydınlatmada önem arz etmektedir(36).

	Mast hücreli anjioödem	Bradikinin ilişkili Anjioödem	
		Edinilmiş anjioödem	Hereditör anjioödem
Başlangıç hızı	Dakika	Saatler	Saatler
Semptomların düzelme zamanı	Dakikalar ile birkaç saat arasında	Günler	Günler
Baskın konum	Yok	4. dekad Acei bağlı anjioödem 6. dekad	1-2. dekad
Tetikleyici faktörler	Bilinen veya olası alerjen ilaçlar	İlaçlar	Travma, enfeksiyon, duygusal stres, östrojen (HAÖ-FXII)
Aile öyküsü	Hayır	Hayır	Evet
İndükleyici ilaçlar	Nsaii'lar	Acei, arb, gliptinler, sakubitritil	Acei, östrojen
Tercih edilen tedavi	Antihistaminikler Steroidler Epinefrin	C1 inh konsantresi Icatibant Traneksamik asit	C1 inhibitör Icatibant

Tablo 2. 1 Histamin ilişkili anjioödem ve Bradikinin ilişkili anjioödem karşılaştırılması(37)

Histamin ilişkili anjioödem, anjioödem en sık şeklidir. Alerjik (IgE aracılı) formu klasik olarak besin, ilaç, böcek sokması gibi maruziyetlerden hemen sonra ürtiker ile birlikte ortaya çıkar. IgE'nin aracı olmadığı diğer histamin ilişkili, mast hücre aktivasyonuna sekonder gelişen anjioödem(psödoalerjik anjioödem) radyokontrast madde, enfeksiyonlar, ilaçlara sekonder görülebilir. Histamin ilişkili anjioödem tipik olarak antihistaminik, kortikosteroid ve adrenaline cevap verir(38).

Bradikinin ilişkili anjioödem başlığı altında; herediter anjioödem, edinilmiş C1 inhibitör eksikliği ve ACEİ kaynaklı anjioödem yer almaktadır. Ataklar tipik olarak 2-5 gün sürer, ürtiker eşlik etmez ve antihistaminik, kortikosteroid ve adrenaline yanıtıdır(39).

Edinilmiş C1 inhibitör eksikliği; otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyona sekonder olarak gelişebilir(40).

Bradikinin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından metabolize edilir(41). Acei kullanımına sekonder gelişen anjioödemde mekanizmada ace inhibe edildiği için bradikinin yıkımının azalması ile bradikinin seviyesinin artması rol oynar(39).

Anjioödem ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklardan bazıları; otoimmün hastalıkları, romatolojik hastalıkları, hipotiroidi, hipertiroidi, dermatomyozit, dress sendromu, idiopatik ödem, akut karın sendromu, ailevi akdeniz ateşi, vena cava süperior sendromu olarak sayılabilir(38).

2.1.6 Tedavi

Herediter anjioödem tedavisi üç temel yaklaşımdan bahsedilebilir; birincisi atak tedavisi, ikincisi hastada atak gelişimini önlemeye yönelik uzun süreli profilaksi, üçüncü olarak da atak gelişimine sebep olabilecek cerrahi işlemler gibi tetikleyicilerle karşılaşmadan önce uygulamaya yönelik kısa süreli profilaksidir(36).

2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım

Herediter anjioödem atakları 2-4 günde tedavisiz kendiliğinden düzelebilmekle birlikte, en az sıklıkta görülen laringeal ataklar hayatı tehdit edebilir, ölüme neden olabilir. Hastaların tanı alır almaz, acil durumlardaki eylem planı hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Tüm birinci basamak ilaçlar atakların erken döneminde etkilidir(42,43).

2.1.6.1.1 C1 İnhibitör Konsantreleri

Plazma kaynaklı veya rekombinant C1-INH ile tedavi, tip 1 ve tip 2 HAÖ hastalarında eksik veya işlevsiz olan proteinin yerini alır. Ekzojen C1-INH, endojen C1-INH ile aynı hedefler üzerinde etki ederek ataklar sırasında bradikinin üretiminde rol oynayan tüm kaskad sistemlerinin

düzenlenmesine yardımcı olur(41). Plazma kaynaklı C1-INH ortalama plazma yarılanma ömrü 30 saatten daha uzundur. Mevcut tüm pdC1-INH'nin güvenlik ve tolerabilitesi iyidir ve çok az advers olay bildirilmiştir. Alerjik reaksiyon riski ihmal edilebilir düzeydedir(41). Gebelerde herediter anjioödem atakları için tercih edilen akut tedavidir(44). Hbv, hcv, HIV bulaşı, teorik olarak bilirse de modern yöntemlerle üretilen pdC1-INH konsantresi ilaçlar için bulaş bildirilmemiştir(43).

Rekombinant C1-INH (rhC1-INH) konsantresi tavşan sütünden üç basamaklı saflaştırma işlemi yapılarak elde edilmektedir. Yarı ömrü plazma kaynaklı C1-INH konsantresine göre daha kısadır ve akut ataklarda daha yüksek doz uygulamaya ihtiyaç duyar. Tavşan ve tavşan ürünlerine karşı alerjisi olan hastalarda kullanımını kontrendikedir(43).

2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti(İkatibant)

Bradikinin analogu olan İkatibant, 10 aminoasit içeren bir polipeptit olup bradikinin B2R reseptörünü seçici ve yarışmalı bir şekilde antagonize ederek bradikininin reseptörüne bağlanmasını engeller. Herediter anjioödem akut ataklarının tedavisinde endikedir. Erişkinlerdeki dozu yavaş subkutan enjeksiyon yolu ile 30 mg'dır. Pediatrik yaş grubunda ise uygulanacak doz kiloya göre hesaplanır. Plazma yarı ömrü 1-2 saattir. Hasta tarafından uygulanabilir. Hastaların çoğunda tek doz yeterli olmakla birlikte ilk dozdan sonra semptomlarda artış/kötüleşme devam ederse ikinci doz 6 saat arayla uygulanabilir. 6 saat arayla olmak kaydıyla 24 saat içinde en fazla 3 doza kadar uygulanabilir(45). Geçici lokal enjeksiyon bölgesinde eritem, kabarıklık, kaşıntı ve yanma hissi gibi reaksiyonlar görülebilmese rağmen icatibantın güvenliği ve tolere edilebilirliği iyidir. Alerjik reaksiyonlar bildirilmemiştir(41).

2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü(Ekallantid)

Kallikrein aktivitesinin inhibisyonu, HMWK'ın bradikinine yıkılmasını inhibe ederken aynı zamanda FXIIa'nın daha fazla aktive olmasını engelleyerek daha fazla kallikrein üretimini engellenmiş olur (41). Ekallantid, *Pichia pastoris* mayasından ekspresyon yoluyla üretilen 60 amino asitlik bir rekombinant proteindir ve 2 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Tedavi edilen hastaların %3-%4'ünde bildirilen anafaksi de dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi aşırı

duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Bu nedenle, ilaç yalnızca anafilaksinin yönetilebileceği kliniklerde uygulanmalıdır(41).

2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma

Birinci basamak tedavilere ulaşılamadığında laringeal ve gastrointestinal ataklarda SDP(solvent/deterjanla muamele edilmiş plazma) ya da TDP(taze donmuş plazma) tedavide ikinci sırada yer alan seçenek olabilir. İlk olarak 2 ünite plazma uygulanır. Klinik olarak düzelmeye sağlanan kadar 2-4 saat arayla doz tekrarlanabilir. Atak düzelmeye başladıktan sonra tekrarlamaya lüzum yoktur. Plazma teorik olarak anjiyoödem şiddetlendirebilir, çünkü sadece C1-INH değil, aynı zamanda anjiyoödem kötüleştirilecek prekallikrein ve HMWK içerir, ancak bu sadece nadiren bildirilmiştir. Komorbid hastalıkları olan hastalarda volüm yüklenmesi açısından dikkat edilerek 10-15 mL/kg dozunda uygulanması önerilir(9,46).

2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler

HAÖ atak tedavisinde minimal düzeyde etkili olan veya hiç faydası olmayan tedaviler arasında androjenler, traneksamik asit ve alerjik (histaminerjik) anjiyoödem tedavileri yer alır. Androjenler ve traneksamik asit HAÖ'de atakları önlemek amacıyla kullanırlar ancak androjenlerin akut tedavide yararlı olduğu gösterilememiştir. Traneksamik asitin ise minimal düzeyde etkili olduğu görülmektedir(46,47).

Adrenalin histaminerjik anjiyoödemde etkilidir ancak bradikinin aracılı anjiyoödem üzerinde herhangi bir etkisi olduğu bilinmemektedir. HAE ataklarında epinefrinin faydasını öne süren izole vaka raporları mevcuttur ancak HAÖ atakları zamanla kendiliğinden düzelebildiğinden, gerçek etkiyi doğrulamak için kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır(46,48).

Glukokortikoidler ve antihistaminikler, herediter anjiyoödemde etkili değildir(46).

2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi

HAÖ hastalarının, atak riskinin arttığı maruziyet durumlarında ortaya çıkabilecek anjiyoödem sekonder morbidite ve mortalite riskini en aza indirmek amacıyla verilen tedaviye kısa süreli profilaksi denir(41).

Cerrahi travma, diş cerrahisi ve gastrointestinal sisteme mekanik etkisi olan entübasyon, bronkoskopi veya özofagogastroduodenoskopi gibi işlemlerin müdahale bölgesinin yakınında anjiyoödem tetikleyebileceği bilinmektedir. Bu işlemlerle ilişkili anjiyoödem genellikle 48 saat içinde ortaya çıkar(41). Özellikle diş tedavisi hava yollarında obstrüksiyona neden olabildiği için en çok dikkat edilmesi işlemdir(41).

Cerrahi işlem öncesi profilaksi verilmediğinde işlem sonrası anjiyoödem gelişme riski bir çalışmada %5-30 arasında olduğu bildirilmiştir(49).İşlem öncesi profilaksi verilmesine rağmen hastalarda anjiyoödem gelişme riski olduğundan; işlem sonrası hastalar gözlem altından tutulmalı ve gerektiğinde kullanılabilir ilaçlar hazır bulundurulmalıdır(41).

C1-İnh konsantresi ile yapılan profilakside, işlemden 24 saat önce profilaksi uygulanması önerilmektedir ancak günlük pratikte ve klavuzların desteği ile işlemden 1 saat önce 1000 IU veya 20IU/kg doz pdC1-INH konsantresi kullanılmakta olup gerektiğinde işlemden 1 saat sonra aynı doz tekrarlanabilir.(41).

Danazol, C1-INH konsantresine alternatif olarak kullanılabilir. Danazol profilaksisine işlemden 5 gün önce başlanır işlem sonrası 2-3 gün devam edilir, 2,5-10 mg/kg/gün dozda maksimum 600 mg/gün olacak şekilde verilmelidir (23).

Kısa süreli profilaksi için C1-INH konsantresi bulunamıyorsa ve danazol kullanımı için vakit yoksa TDP kullanılabilir. Cerrahi işlemden bir gece önce veya cerrahi günü 2 ünite TDP verilmesi önerilir(49).

2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi

Hereditör anjiyoödemde hastalığın kontrol altına alınması, atak sayı ve şiddetinin azaltılması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması amaçlanarak düzenli ilaç kullanımını ifade eden yaklaşıma uzun süreli profilaksi adı verilmektedir(23,49).

Tüm HAÖ-1/2 hastalarında uzun süreli profilaksi bireyselleştirilmeli; hastalık aktivitesi, komorbid durumları, hastanın yaşam kalitesi, acil tedaviye erişim imkanı, hastanın tedaviyi kendi

kendine uygulama becerisi ve isteği, hastanın tercihi de göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi önerilmektedir(41).

Uzun süreli profilaksi, atak sayısını ve şiddetini tamamen ortadan kaldırmamakta olup, hastaların atak meydana geldiğinde hangi ilacı nasıl kullanacağı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir(23,49).

HAÖ uzun süreli profilaksidede birinci basamak tedavide; IV uygulanan pdC1-INH, subkutan uygulanan pdC1-INH, subkutan uygulanan lanadelumab, günde tek doz oral kullanılan berotralsat bulunmaktadır(23,49).

C1 inhibitör konsantreleri, plazma C1 inh. Seviyesini yükselterek atak sıklık ve şiddetini azaltmaktadır. Hem IV hem subkutan formları uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavidir(50,51). IV uygulanan pdC1-INH konsantresi için doz haftada iki 1000 IU olacak şekildedir, buna rağmen kontrol altına alınamayan vakalarda dozun haftada iki 2500IU'ye kadar artırılması veya haftada üç olacak doz sıklığının artırılması önerilmektedir(52). Kalıcı port ile uygulanması çeşitli enfeksiyonlar ve tromboembolik olayların gözlemlenmesi sebebi ile önerilmemektedir(53).

Subkutan uygulanan pdC1-INH konsantresi haftada iki kez 60IU/kg doz uygulamasının ataklarda plaseboya göre önemli ölçüde azalma sağladığı gösterilmiştir(54). Yüksek güvenlik profiline sahiptir ve iyi tolere edilir. Yan etkileri arasında sık görülenler; nazofarenjit, baş dönmesi, aşırı duyarlılık ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olarak sıralanabilir(55).

Lanadelumab, herediter anjioödem atakları için onaylanan ilk monoklonal antikordur. İnsan kökenli olup, plazma kallikreine karşı geliştirilmiş, kappa hafif zincirli IgG1'dir. Yarı ömrü 2 haftadır(56,57). Uzun süreli profilaksi için etkili bir tedavi olup, herediter anjioödem ataklarını hızlıca azaltarak uzun süre etki gösterir. 2 haftada bir subkutan 300 mg uygulama ile başlanır, kontrol altına alınan hastalarda, 4 haftada bir 300 mg olacak şekilde doz revizyonu yapılır(49). Güvenlik profili iyidir, sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları olarak sayılabilir(58).

Berotralsat; plazma kallikrein inhibitörüdür. Oral 150mg dozda günde bir kez kullanılır. İlaçla ilgili ciddi yan etki bildirilmemiş olup en sık yan etkileri arasında sırt ağrısı, karın ağrısı, kusma, ishal vardır(49).

Uzun süreli profilaksi ikinci basamak ilaçları arasında; atenüe androjenler(danazol, stanozolol), antifibrinolitik ajanlar(tranakesamik asit, epsilon antikaproik asit) bulunmaktadır. Birinci basamak ilaçlara ulaşamadığında ikinci basamak tedaviye geçilmelidir(41,49).

Danazol, günlük doz 400-600 mg olup, oral yoldan kullanılır, hastanın cevabına göre doz %50 azaltılabilir. Gebelik kategorisi X'dir. Pediyatrik yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmez. Hiperlipidemi, hepatosellüler karsinom, hepatotoksisite, ateroskleroza neden olabilir(23,59,60). En sık görülen yan etkileri ise; seste kalınlaşma, hirsütizm, menstruel düzensizlik, akne, kilo artışı, agresif davranışlardır(59,61). 6 ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, tam idrar tetkiki, alfafetoprotein ve abdomen ultrasonografisi ile taranması önerilmektedir(62).

Antifibrinolitik ajanlar birinci basamak tedavilerinin bulunmaması ve androjenlerin kullanımın kontraendike olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Gebelik kategorisi B'dir. Subaraknoid kanamada, akut intravasküler pıhtılaşması olanlarda, tromboembolik hastalık geçirenlerde kullanımı kontrendikedir(41,49).

2.2 PULMONER ARTERİYEL STİFFNESS ve EKOKARDİYOGRAFI

Sertleşme, insanlarda sistemik vasküler hastalığın giderek artan önemli bir bileşeni olup morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Büyük sistemik arterlerin sertleşmesi, yaşlı yetişkinlerde ECM'de (ekstracellüler matrix), özellikle elastin ve kollajende artışa neden olan yaşla ilişkili bir değişiklik gibi görünmektedir ve sistemik hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkilidir(63). Aortik stiffness (aort sertleşmesi)'ın kardiyovasküler olayların öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner arter sertliği (PAS) ölçümü pulmoner vasküler yatağın yapısal özelliklerini ve işlevlerini değerlendirmek için noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi ile yapılabilmekte ve çeşitli formüller ile hesaplanabilmektedir(6).

Artmış pulmoner arteriyel stiffness esasen proksimal arterlerin tamponlama etkisini azaltır. Bu da patolojik PVR (pulmoner vasküler direnç)'nin neden olduğunun ötesinde sağ kalp yükünü daha da artırır. Pulmoner arteriyel stiffness'ı artıran üç temel mekanizma şöyledir; akut yüksek gerininin neden olduğu pasif sertleşme, vasküler yeniden şekillenmeye bağlı kronik pasif sertleşme ve vasküler düz kas hücre yanıtına bağlı akut aktif sertleşme.(63)

Rode's-Cabau ve arkadaşları(64) tarafından 20 primer pulmoner hipertansiyon hastası üzerinde yapılan çalışma, bu ölçümün prognozdeki faydasını ele almaya başlamıştır. Berger ve arkadaşları (65) ile aynı iki ölçümü -pulsatilité ve distensibilite- elde etmişler; azalmış pulsatilitenin takipte yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstererek bir adım daha atmışlardır. Sertlik ölçümlerinin diğer hemodinamik değerlerden bağımsız olması, vasküler mekaniklerin - özellikle yeniden şekillenmeye bağlı değişikliklerin- bulunan fonksiyonel değişikliklerden daha fazla sorumlu olduğunu gösterirken, vasküler sertleşmenin göstergesi olan azalmış alan pulsatilitésinin daha yüksek RV art yüküne ve dolayısıyla daha yüksek mortaliteye işaret edeceğini göstermiştir (63) .

RIMP veya Tei indeksi olarak da bilinen MPI (myokardiyal performans indeksi), global ventriküler fonksiyonun hacimsel olmayan bir ölçüsüdür ve izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanının ventriküler ejeksiyon zamanına oranı olarak tanımlanır (IVCT+IVRT/ET)(66). MPI üst referans sınırı, darbeli Doppler için 0,40 ve doku Doppler için 0,55'tir. RV sistolik ve diyastolik fonksiyonun bozulması sırasıyla izovolümetrik kasılma ve izovolümetrik gevşemeyi uzatacak ve dolayısıyla MPI'yı artıracaktır. Sağ atriyal basınçlar belirgin şekilde yükseldiğinde, basınçların daha hızlı eşitlenmesi nedeniyle IVRT kısalmır ve sonuçta hatalı olarak küçük bir RIMP elde edilir (67). MPI'nın PH hastalarında prognostik değeri vardır ve MPI'daki değişiklikler bu hasta grubundaki klinik durumdaki değişiklikle ilişkilidir. MPI sıklıkla diğer fonksiyonel parametrelerden önce etkilendiğinden subklinik veya erken RV disfonksiyonunu değerlendirmek için daha duyarlı bir parametredir(68).

TAPSE (triküspid anüler plan sistolik yer değiştirme), triküspit anülüsün lateral köşesinden ölçülür, diyastol sonu ile sistol sonu arasındaki mesafe olarak tanımlanmıştır(69,70). RV longitudinal fonksiyonunun bir ölçüsüdür. TAPSE <16 mm RV sistolik disfonksiyonunu gösterir. TAPSE ölçümü sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile gösteren ve ayrıca ejeksiyon fraksiyonu düşük olan ve semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik değere sahiptir(70).

Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde; E/e' (mitral kapak pik erken hız/ erken diyastolik miyokardiyal velosite), Septal e, lateral e, TR max velocity, LAVİ(sol atrium hacim indeksi) kullanılır. E/e'>14, Septal e' hızı <7 cm/s veya lateral e' hızı <10 cm/s. TR max velocity >2,8 m/s, LAVİ> 34ml/m² olması anormal kabul edilir. Dört parametreden ikisi değerlendirilebiliyor ve ikisi de anormalse, üçü değerlendirilebiliyorken ikisi anormalse veya dördü de değerlendirilebiliyor ve üçü anormalse diyastolik disfonksiyon mevcuttur(71).

E/e' sol ventrikül dolun basınçlarını tahmin etmek için kullanılmıştır, E/e' oranının 8'den düşük olması normal sol ventrikül dolun basınçlarını gösterir(71).

TR max velocity, pulmoner hipertansiyon olasılığını gösteren bir parametre olup, 3,4 m/sn'nin üstünde ise, yüksek olasılıkla PH mevcuttur. TR max velocity 3,4 m/s'nin altında veya eşitse PH olasılığı diğer ekokardiyografik belirteçlerle birlikte değerlendirilir, TRV <2,8 m/s olması normal kabul edilir (72).

Mitral akım hızı; sol atrium ve ventrikül arasındaki akım hızı cm/s cinsinden ölçülür. Zaman çizgisinin pozitif yönünde elde edilen ilk dalga "E" dalgasıdır. Sol ventrikülün erken diastolik dolununu ifade eder. İkinci dalga ise "A" dalgası olup atriyal kontraksiyondur. Negatif yönlü dalgalar erken diyastolik (e') ve geç diyastolik hızları (a') vermektedir. Normal diyastolik fonksiyonda E dalgası maksimum hızı A dalgasının hızından büyüktür. Diyastolik disfonksiyonun erken döneminde A dalgasının hızı E dalgasını geçebilir, ilerleyen evrelerde artan sıvı yükü ile birlikte E dalgası A dalgasının hızından çok daha fazla artar(73).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16/06/2023 tarihli 2023/4386 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmış ve 19/04/2024 tarihli 2024/4921 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine atak dönemi ve atak dışı dönemde başvuran 34 herediter anjioödem hastası ve 20 kişilik ek hastalığı olmayan 18-65 yaş aralığında kontrol grubu dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, hipertiroidi, ve hipertansiyon tanılarının bulunması olarak belirlenmiştir. Koroner arter hastalığı olan 2 hasta, kalp kapak hastalığı olan 1 hasta, hipertansiyon tanılı 2 hasta ve hipertiroidi tanısı olan 2 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş,cinsiyet,ek hastalık) verileri kaydedilmiş, sistem üzerinden lipid paneli, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri gibi parametreler incelenmiş normal olduğu görülmüştür. Hasta grubunda tip, semptom başlangıç yaşı, tanı gecikme süresi, hastalık süresi, atak tedavisi, uzun süreli profilaksi tedavisi ve dozları, atak sıklığı, boy, kilo verileri kaydedilmiştir.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilenlerde Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi Değerlendirmesi

Çalışmaya dâhil edilen kişiler Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilerek elektrokardiyografi çekilmiş (NİHON COHDEN cardiofax GEM) daha sonra her hasta aynı hekim tarafından PHİLİPS AFFİNİTY 50 (GE Vingmed, Horten, Norway) ekokardiyografi (EKO) cihazı ve 2.5-3.5 MHz probe ile değerlendirilmiştir. Parasternal uzun aks görüntülemeden B mode ve M mode ekokardiyografi ile diyastol ve sistol sonu sol ventrikül boyutları ve sol ventrikül posterior ve inferior duvar kalınlıkları ölçülmüştür. Parasternal kısa aks görüntülemeye pulmoner kapak üzerinden alınan continus wave doppler ölçümlerinden pulmoner pulse wave transit time(Basınç dalgasının sağ ventrikül çıkış yolundan (RVOT) pulmoner venlere ulaşana kadar geçen süre) ölçülmüştür. Apikal 4 boşluk görüntüleme ve 2 boşluk görüntülerden simpson yöntemi kullanılarak sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmıştır. Apikal 4 boşluk görüntülerden sol atrium çapı ve alanları, triküspid anüler plan sistolik yer değiştirme (TAPSE), sol atriyum hacmi, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), triküspit yetmezliği velositesi (TRvel) hesaplanmış pulsed wave doppler ekokardiyografi ile mitral E hızı, mitral A hızı, E/A oranı, e dalga deselerasyon zamanı ölçülmüştür, doku doppler yöntemi ile, sol ventrikül septal E' ve A', lateral E' ve A, IVCT, IVRT, ET ölçülmüştür. Bu ölçümler sonucunda pulmoner sertlik(PAS) pulmoner akışın maksimum frekans kayması(MSS)'nin akselerasyon zamanı(PAAT)'na bölünmesi ile elde edilmiştir, miyokardiyal performans indeksi (MPI) $IVRT+IVCT/ET$ formülü ile hesaplanmıştır.

Elektrokardiyografide kalp ritmi değerlendirilmiş ve kalp hızı hesaplanmıştır.

Parametrelerin değerlendirilmesi yardımcı araştırmacı olan kardiyoloji öğretim üyesi tarafından yapılmıştır.

3.2 Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS 29.0 (IBM SPSS version 29.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak test edilmiştir. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \bar{x} Standart sapma, Medyan (Min-Maks) ve frekanslar n(%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre Independent t test, Mann-Whitney U test ve Wilcoxon Signed Rank test kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın tamamında $p < .05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 34(63.0%) herediter anjioödem hastası, 20(37.0%) kontrol olmak üzere toplam 54 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 32(59.3%) si kadın, 22(40.7%) si erkektir. Herediter anjioödem tanılı hastaların 22(64.7%) si kadın, 12(35.3%) ü erkektir. Kontrol grubundaki hastaların 10(50.0%) u kadın, 10(50.0%) erkektir. Cinsiyetlerin gruplara dağılımları homojendir (p=0.438).

Herediter anjiödem tanısı alan hastaların yaş ortalaması 38.03±11.57 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 37.60±11.74 yıldır. Yaş ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.896). Bu durum yaş değerleri bakımından hasta grup ve kontrol grubunun homojen olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. 1 Tablo 2. Herediter anjioödem hastalarına ait bazı frekanslar n(%)

Değişkenler	Mean±SD	Median(Min-Max)
Yaş	37.87±11.57	36.0(19.0-63.0)
Tanı Yaşı	27.62±12.95	26.0(4.0-53.0)
Semptom başlangıç yaşı	11.08±12.09	7.0(1.0-49.0)
Tanıda gecikme süresi (yıl)	15.57±12.62	14.5(0.0-48.0)
Hastalık Süresi (yıl)	26.56±11.88	27.0(6.0-55.0)
Atak sıklığı (ayda)	5.85±4.27	4.5(0.0-15.0)
Boy(cm)	167.83±8.39	168.0(150.0-185.0)
Kilo(kg)	78.69±16.62	76.0(52.0-117.0)

Tablo 4. 2 Herediter anjioödem hastalarına ait bazı frekanslar n(%)

	n(%)
Cinsiyet	
K	22(64.7%)
E	12(35.3%)
Herediter anjioödem Tip	
Tip 1	21(61.8%)
Tip 2	13(38.2%)
Aile öyküsü	
Yok	9(27.3%)
Var	24(72.7%)
Atakta verilen Tedavi	
Yok	3(8.8%)
Cinryze	1(2.9%)
ikatibant	10(29.4%)
Cinryze+ ikatibant	20(58.8%)
Uzun süreli profilaksi tedavisi	
Cinryze	9(26.5%)
Danazol	2(5.9%)

Yok	23(67.6%)
USP Danazol Günlük Doz (mg)	
100 mg	1(2.9%)
200 mg	1(2.9%)
Yok	32(94.1%)
Cinryze haftalık profilaksi sayısı	
0	1(10.0%)
1	2(20.0%)
2	4(40.0%)
3	3(30.0%)
En Sık atak bölgesi	
ekstremiteler+abdomen	1(3.1%)
abdomen	7(21.9%)
ekstremiteler+mesane	1(3.1%)
ekstremiteler	15(46.9%)
boyun arkası	1(3.1%)
ekstremiteler+kalça	1(3.1%)
vücut genelinde	3(9.4%)
ekstremiteler+yüz	2(6.3%)
Boğaz	1(3.1%)
Ek hastalıklar	
YOK	28(82.4%)
TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	1(2.9%)
TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	1(2.9%)
HİPOTİROİDİ	2(5.9%)
CHRON+PSÖRİAZİS	1(2.9%)
HUZURSUZ BACAĞI	1(2.9%)

Hereditör anjioödem ve Kontrol grubu hastaların atak dışı değişkenlerine ait verilerinin tanımlayıcı istatistikleri karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre Hereditör anjioödem hastalarının LVESD değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının LVESD değerleri ile kontrol grubunun LVESD değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.027$). Hereditör anjioödem hastalarının SEPTAL E değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının SEPTAL E değerleri ile kontrol grubunun SEPTAL E değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$). Hereditör anjioödem hastalarının SEPTAL A değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının SEPTAL A değerleri ile kontrol grubunun SEPTAL A değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.043$). Hereditör anjioödem hastalarının LA hacmi(ml) değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının LA hacmi(ml) değerleri ile kontrol grubunun LA hacmi(ml) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.042$).

Hereditör anjioödem hastalarının IVCT değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının IVCT değerleri ile kontrol grubunun IVCT değerleri arasındaki farklılık istatistikî olarak anlamlıdır (p=0.038). Hereditör anjioödem hastalarının MPI değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hereditör anjioödem hastalarının MPI değerleri ile kontrol grubunun MPI değerleri arasındaki farklılık istatistikî olarak anlamlıdır (p=0.007). Diğer değişkenler bakımından Hereditör anjioödem hastaları ile kontrol grubu hastaları arasındaki farklılıklar istatistikî olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 4. 3 Hereditör anjioödem ve Kontrol grubu hastaların atak dışı verileri

Değişkenler	Hereditör anjioödem AO±SS Medyan(Min-Maks)	Kontrol AO±SS Medyan(Min-Maks)	p&
Atak Dışı			
LVEDD(cm)	4.62±0.41 4.70(3.9-5.4)	4.45±0.40 4.4 (3.8-5.2)	0.159
LVESD(cm)	2.72±0.37 2.7(2.0-3.5)	2.50±0.22 2.5(2.2-3.1)	0.027
LA Boyutu	2.80±0.40 2.70(2.0-3.5)	2.88±0.47 2.80(2.2-3.8)	0.518
PAB(mm/Hg)	22.42±3.93 22.0(17.0-36.0)	22.15±2.39 22.50(18.0-27.0)	0.786
E(cm/s)	79.67±14.80 82.0(49.0-110.0)	84.85±14.56 85.5(52.0-110.0)	0.238
A(cm/s)	70.22±13.09 70.0(52.0-100.0)	73.90±17.83 74.0(51.0-110.0)	0.419
PAAT(s)	0.12±0.04 0.11(0.08-0.29)	0.13±0.03 0.12(0.07-0.19)	0.858
PAS(kHz/s)	13.43±3.23 13.44(5.40-18.82)	12.95±3.47 12.59(8.20-22.54)	0.624
TAPSE(cm)	2.38±0.30 2.30(1.9-3.0)	2.32±0.21 2.30(1.9-2.8)	0.460
RVSM	15.09±2.34 14.90(10.8-22.5)	14.44±1.27 14.4(12.1-16.4)	0.270
TR MAX VELCTY	227.92±28.06 231.0(120.0-280.0)	232.85±12.04 233.0(210.0-251.0)	0.467
ASENDAN	3.15±0.29 3.10(2.7-3.7)	3.02±0.45 3.0(2.4-3.9)	0.222
AORT	2.15±0.25 2.20(1.8-2.7)	2.17±0.30 2.10(1.7-2.8)	0.858

LATERAL E	14.96±3.03 14.50(9.0-21.0)	13.96±3.80 13.0(5.8-19.0)	0.328
LATERAL A	10.16±2.16 10.10(7.0-16.0)	9.98±2.98 9.0(5.9-15.6)	0.817
SEPTAL E	13.31±3.82 12.80(7.8-25.7)	11.11±2.59 11.30(6.9-15.6)	0.033
SEPTAL A	10.93±2.61 10.50(5.5-18.8)	9.45±2.04 10.05(5.1-13.1)	0.043
LA alanı(cm ²)	14.48±5.04 13.0(10.7-34.2)	15.40±3.64 15.20(9.0-23.3)	0.509
LA hacmi(ml)	33.36±12.06 30.65(13.2-60.0)	42.06±15.39 41.45(20.0-82.0)	0.042
E DESELARASYON ZAMANI	153.79±54.16 164.0(15.0-243.0)	141.50±23.95 142.0(79.0-198.0)	0.353
IVCT	69.88±13.70 70.0(40.0-100.0)	62.05±10.01 60.5(50.0-85.0)	0.038
IVRT	67.04±13.72 66.0(40.0-95.0)	60.20±10.51 58.0(45.0-77.0)	0.073
ET	254.04±29.75 256.0(172.0-290.0)	263.05±27.19 267.5(206.0-298.0)	0.300
MPI	0.54±0.09 0.55(0.34-0.74)	0.46±0.07 0.45(0.33-0.61)	0.007
EKG HR/dk	74.14±11.58 73.0(48.0-97.0)	77.46±11.16 72.0(65.0-102.0)	0.412
EA	1.17±0.31 1.20(0.66-1.74)	1.20±0.33 1.24(0.59-2.08)	0.735
EE	5.29±0.90 5.04(3.72-7.38)	6.73±3.36 5.37(4.17-18.97)	0.110 [#]

&:Independent t test, #: Mann Whitney U test AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hereditör anjioödem hastalarının HAÖ_Tip karşılaştırmalarına ait sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir. Tip 1 hastalarının E değerleri Tip 2 hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 ve Tip 2 hastalarının E değerleri arasındaki bu farklılık istatistik olarak anlamlıdır (p=0.013). Tip 1 hastalarının RVSM değerleri Tip 2 hastaların RVSM değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 ve Tip 2 hastalarının RVSM değerleri arasındaki bu farklılık istatistik olarak anlamlıdır (p=0.000). IVCT değerleri bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastaları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır (p=0.045). Tip 1 hastalarının IVCT değerleri Tip 2 hastalarının IVCT değerlerinden

daha düşük bulunmuştur. Diğer değişkenler bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastalar arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 4. 4 Hereditör anjiyodem hastalarının HAÖ Tip karşılaştırması

Değişkenler	Tip 1	Tip 2	p
	AOFS Medyan(Min-Maks)	AOFS Medyan(Min-Maks)	
Yaş	35.81±10.49 38.0(19.0-57)	41.62±12.74 39.0(23.0-63.0)	0.158*
Tanı Yaşı	27.28±11.75 27.0(4.0-48.0)	28.15±15.19 23.0(6.0-53.0)	0.853*
Semptom başlangıç yaşı	11.02±12.21 7.0(1.0-48.0)	11.16±12.43 7.0(5.0-49.0)	0.784#
Tanıda gecikme (yıl)	15.82±12.17 19.0(0.0-38.0)	15.16±13.88 14.0(0.0-48.0)	0.585#
Hastalık süresi (yıl)	24.72±12.13 26.0(6.0-43.0)	29.91±11.17 29.0(10.0-55.0)	0.252*
Atak sıklığı (ayda)	5.5±3.84 5.0(0.0-12.0)	6.41±4.99 4.0(1.0-15.0)	0.667#
LVEDD(cm)	4.62±0.42 4.65(3.9-5.3)	4.63±0.41 4.70(4.0-5.4)	0.931*
LVESD(cm)	2.63±0.34 2.65(2.0-3.2)	2.85±0.40 2.80(2.3-3.5)	0.134*
La Boyutu	2.76±0.35 2.65(2.3-3.4)	2.85±0.48 2.90(2.0-3.5)	0.580*
PAB(mm/Hg)	21.73±4.82 20.0(17.0-36.0)	23.36±2.11 23.0(21.0-27.0)	0.306*
E	85.38±14.19 87.0(63.0-110.0)	71.36±11.82 72.0(49.0-94.0)	0.013*
A	70.94±12.63 71.0(53.0-100.0)	69.18±14.30 70.0(52.0-99.0)	0.739*
PAAT(s)	0.13±0.05 0.11(0.09-0.29)	0.12±0.02 0.12(0.08-0.15)	0.442*
PAS(kHz/s)	13.32±3.80 14.13(5.40-17.78)	13.61±2.31 13.33(10.32-18.82)	0.824*
TAPSE(cm)	2.44±0.33 2.40(1.9-3.0)	2.30±0.25 2.30(1.9-2.8)	0.271*
RVSM	16.21±2.20 15.60(13.4-22.5)	13.47±1.45 13.70(10.8-16.0)	0.000*
MAX VELCTY	220.53±34.61 221.0(120.0-280.0)	238.0±9.95 236.0(221.0-254.0)	0.119*
ASENDAN	3.14±0.34 3.10(2.7-3.7)	3.18±0.23 3.10(2.9-3.6)	0.721*
AORT	2.16±0.27 2.20(1.8-2.7)	2.13±0.25 2.10(1.8-2.6)	0.761*
LATERAL E	15.82±3.07 14.60(12.0-21.0)	13.88±2.73 14.5(9.0-18.0)	0.114*
LATERAL A	10.34±1.97 10.75(7.0-13.0)	9.95±2.47 8.8(7.7-16.0)	0.678*

SEPTAL E		13.47±3.19 13.40(7.8-19.0)	13.10±4.66 12.8(8.0-25.7)	0.820*
SEPTAL A		11.55±2.87 10.7(8.6-18.8)	10.14±2.10 10.5(5.5-13.8)	0.185*
LA alanı(cm ²)		13.38±2.45 12.7(10.7-18.8)	15.69±6.83 13.20(11.1-34.2)	0.397#
LA hacmi(ml)		34.70±11.68 32.0(22.0-60.0)	31.79±12.87 30.0(13.2-58.8)	0.568*
E ZAMANI	DESELARASYON	168.77±35.67 180.0(100.0-215.0)	136.09±67.70 150.0(15.0-243.)	0.144*
IVCT		65.07±11.57 67.50(40.0-85.0)	76.0±14.04 74.0(58.0-100.0)	0.045*
IVRT		63.71±15.71 63.0(40.0-95.0)	71.27±9.78 69.0(60.0-87.0)	0.177*
ET		251.14±36.52 258.50(172.0-290.0)	257.73±19.07 256.0(217.0-290.0)	0.594*
MPI		0.52±0.11 0.49(0.34-0.74)	0.57±0.07 0.56(0.42-0.67)	0.193*
EKG HR/dk		73.92±11.51 72.0(48.0-88.0)	74.44±12.391 74.0(57.0-97.0)	0.920*

*: Independent t test, #: Mann Whitney U test, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Atak dışı ve Atak değerlerinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre hastaların atak dışı ve atak verileri arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 4. 5 Atak dışı ve Atak değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Atak Dışı AO±SD Medyan(Min-Maks)	Atak AO±SD Medyan(Min- Maks)	p*
LVEDD(cm)	4.63±0.41 4.70(3.9-5.4)	4.55±0.24 4.50(4.3-5.1)	0.416
LVESD(cm)	2.72±0.37 2.70(2.0-3.5)	2.64±0.28 2.70(2.2-3.0)	0.500
LA Boyutu	2.8±0.40 2.70(2.0-3.5)	2.77±0.34 2.90(2.1-3.2)	0.225
PAB(mm/Hg)	22.42±3.93 22.0(17.0-36.0)	24.36±4.03 25.0(20.0-30.0)	0.465
E	79.67±14.81 82.0(49.0-110.0)	81.00±21.29 76.0(52.0-115.0)	0.080
A	70.22±13.09 70.0(52.0-100.0)	69.18±13.12 68.0(55.0-97.0)	0.465
PAAT(s)	0.12±0.04 0.11(0.09-0.30)	0.11±0.02 0.10(0.08-0.14)	0.225
PAS(kHz/s)	13.44±3.23	14.62±2.81	0.345

	13.44(5.40-18.82)	15.53(10.81-19.51)	
TAPSE(cm)	2.39 \pm 0.30 2.30(1.9-3.0)	2.47 \pm 0.45 2.44(1.8-3.1)	0.683
RVSM	15.09 \pm 2.34 14.90(10.8-22.5)	14.24 \pm 1.24 14.70(12.0-16.3)	0.684
TR MAX VELCTY	227.92 \pm 28.06 231.0(120.0-280.0)	233.91 \pm 19.38 224.0(204.0-270.0)	0.893
ASENDAN	3.16 \pm 0.29 3.10(2.7-3.7)	3.12 \pm 0.50 3.20(2.3-4.3)	0.715
AORT	2.16 \pm 0.25 2.20(1.8-2.7)	2.16 \pm 0.18 2.10(1.9-2.5)	0.273
LATERAL E	14.97 \pm 3.03 14.50(9.0-21.0)	14.70 \pm 2.35 15.10(11.9-18.0)	0.285
LATERAL A	10.16 \pm 2.16 10.10(7.0-16.0)	10.11 \pm 2.29 10.1(6.7-13.9)	0.285
SEPTAL E	13.31 \pm 3.82 12.80(7.8-25.7)	11.74 \pm 2.19 12.15(7.4-14.5)	0.102
SEPTAL A	10.94 \pm 2.61 10.50(5.5-18.8)	9.70 \pm 1.59 9.85(6.8-12.0)	1.000
LA alanı(cm ²)	14.48 \pm 5.04 13.0(10.7-34.2)	16.37 \pm 1.59 16.25(14.5-19.7)	0.655
LA hacmi(ml)	33.36 \pm 12.06 30.65(13.2-60.0)	44.24 \pm 13.20 43.2(21.8-68.7)	0.180
E_DESELARASYON ZAMANI	153.79 \pm 54.16 164.0(15.0-243.0)	142.0 \pm 27.23 134.0(108.0-177.0)	0.180
IVCT	69.88 \pm 13.70 70.0(40.0-100.0)	70.56 \pm 10.89 77.0(50.0-80.0)	0.655
IVR	67.04 \pm 13.72 66.0(40.0-95.0)	60.56 \pm 13.12 61.0(40.0-79.0)	0.593
ET	254.04 \pm 29.75 256.0(172.0-290.0)	253.67 \pm 17.70 250.0(230.0-280.0)	1.000
MPI	0.54 \pm 0.09 0.55(0.34-0.74)	0.51 \pm 0.08 0.53(0.39-0.62)	0.285
EKG HR DK	74.14 \pm 11.59 73.0(48.0-97.0)	80.25 \pm 14.24 80.5(57.0-105.0)	0.593

*: Wilcoxon Signed Ranks Test, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Değişkenler arasındaki ilişkileri gösteren katsayılar Tablo 4.6'da verilmiştir. Bu değerlere göre Atak sıklığı, Hastalık süresi, Tanıda gecikme süresi(yıl), Yaş ile MPI, IVCT, SEPTAL E, SEPTAL A, LA hacmi(ml), LVESD arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır(p>0.05).

Tablo 4. 6 Değişkenler arası korelasyon katsayıları

	MPI	IVCT	SEPTAL E	SEPTAL A	LA hacmi (ml)	LVESD
Atak sıklığı(ayda)	0,022	0,000	-0,339	-0,075	0,329	0,125
Hastalık süresi(yıl)	0,328	0,060	-0,013	-0,100	0,408	0,168
Tanıda gecikme süresi (yıl)	0,165	-0,019	-0,177	-0,035	0,261	0,157
Yaş	0,099	0,064	-0,266	0,091	0,152	-0,046

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hereditör anjioödem, bradikinin ilişkili anjioödem atakları ile seyreden, tedavi edilmediği takdirde hayati tehlike oluşturan bir hastalıktır. Bu çalışmamızda hereditör anjioödem hastalarında ekokardiyografik yöntemle atak döneminde ve atak dışı dönemde pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapılarak; kardiyovasküler hastalık gelişimi, pulmoner hipertansiyon gelişiminin değerlendirilmesi ve pulmoner arteriyel stiffness ölçümünün atak tanı kriteri olarak kullanılabilirliği yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hereditör anjioödem tanılı hastaların 22(64.7%) si kadın, 12(35.3%) ü erkekti, hastaların 61.8% 'si Tip 1'di ve 72.7%'sinde aile öyküsü vardı. En sık atak bölgeleri sırasıyla ekstremiteler (46.9%), abdomen(21.9%), vücut geneli(9.4%) olarak tespit edildi ve literatürle uyumluydu(74).

PAS'ın ekokardiyografi ile ölçümü literatürde daha önce çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Polisitemi vera'da Karaca ve ark. (75), OSAS'da Özkeçeci ve ark. (76), PCOS'da Abacıoğlu ve ark. (77), SLE'de Duman ve ark. (78), Sistemik skleroz'da Çoksevim ve ark. (69), Mahfouz ve ark. obezite riski altındaki çocuklarda(79) pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapmıştır. Hereditör anjioödem hastalarında pulmoner arteriyel stiffness ölçümü ilk kez bizim çalışmamızda yapılmıştır. Pulmoner arteriyel stiffness'a ek olarak ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiş, miyokardiyal performans indeksi hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmalarda Polisitemi vera(75), Obstruktif uyku apne sendromu(76), SLE(78), sistemik skleroz(69) gibi hastalıklarda PAS yüksek bulunmuş ve sağ ventrikül disfonksiyon gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiş ve pulmoner hipertansiyonun erken teşhisinde kardiyak bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda hereditör anjioödem hastalarının atak dışı dönem eko verileri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; PAS hasta grubunda 13.43 ± 3.23 , kontrol grubunda 12.95 ± 3.47 olarak saptanmış ve istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0.624$). PAS hereditör anjioödem hastalarında ilk kez çalışılmış olduğundan literatürle bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

Çalışmamızda öncelikli hedeflerimiz arasında atak ve atak dışı dönem değerlendirilmesi ve PAS'ın atak tanı kriteri olarak kullanılabilirliği araştırılması hedeflendi. 34 hereditör anjioödem hastasından 8 tanesi atak dönemindeydi. Hem atak hem atak dışı dönem verisine sahip 4 hasta

vardı. Atak ve atak dışı eko verileriyle yapılan istatistiki analizde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0.005$). Bu veriler sonucunda PAS'ın atak tanı kriteri olarak kullanılabilir olmadığı düşünülmüştür.

Hereditör anjioödem hastalarının atak dışı dönem eko verileri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; LVESD(sol ventrikül end sistolik çap), Septal e, Septal a, IVCT ve MPI hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, istatistiki olarak anlamlıdır($p>0.005$). Tei ve ark. daha önce dilate kardiyomyopati hastalarda yaptığı çalışmada miyokardiyal performans indeksini; kombine sistolik ve diyastolik miyokardiyal performansın basit ve tekrarlanabilir bir doppler indeksi olarak tanımlamışlardır(66). Global ventrikül fonksiyonunu gösteren ve $(IVCT+IVRT)/ET$ formülü ile hesaplanan $MPI>0.55$ üzeri olması anormal kabul edilmektedir(67). MPI değeri hasta grubu ortalaması 0.54 ± 0.09 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek MPI saptanması global ventrikül fonksiyonlarındaki gerilemenin önemli bir ekokardiyografik bulgu olduğunu göstermektedir. Daha önce literatürde hereditör anjioödem hastalarında MPI değerlendirilmesi yapılmamıştır. Karabulut ve ark. tarafından aşikar ve subklinik hipotiroidili hasta grubunda yapılan çalışmada MPI kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Oketona ve ark. tarafından hipertansif kalp yetmezliği hastalarında yapılan çalışmada sistolik disfonksiyonun belirlenmesinde TAPSE, MPI, RVSM kullanılmıştır(80). Hereditör anjioödem hasta grubu takiplerinde kardiyak etkilerin takibi açısından MPI kullanılabilir.

Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan Mitral E/A (pik erken diyastolik hız/geç diyastolik hız) oranı, E/e' (mitral kapak pik erken hız/ erken diyastolik miyokardiyal hız), lateral e, TR max velocity hasta ve kontrol arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Septal e hasta grubunda 13.31 ± 3.82 bulunmuş olup kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur; Septal e' hızı <7 cm/s altında olması diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi kullanılan parametrelerden biridir(71). Bu verilere dayanarak hereditör anjioödem diyastolik disfonksiyon riskini arttırmadığı düşünülmüştür.

La hacmi(ml)'nin yüksek olması diyastolik disfonksiyonla ilişkilendirilirken, hasta grubunda La hacmi(ml) 33.36 ± 12.06 olarak gelmiş olup, kontrol grubundan düşük bulunmuştur, farklılık

istatistiki olarak anlamlıdır. LA boyutu ve La alanı karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tip 1 ve Tip 2 herediter anjioödem hastaları karşılaştırıldığında, semptom başlangıç yaşı, atak sıklığı(ayda) benzer olduğu görülmüştür. Tip 1 herediter anjioödem grubunda mitral E hızı daha yüksek bulunmuş ve fark istatistiki olarak anlamlıdır. IVCT ve RVSM Tip 2 hastalarında daha yüksek bulunmuş, farklılık istatistiki olarak anlamlıdır. Bu verilerin ışığında Tip 1 hastalarının takiplerinde sistolik fonksiyon değerlendirilmesi yapılırken RVSM'e dikkat edilmesi önerilir. MPI, PAS ve diğer ekokardiyografik parametreler her iki grup için benzerdir.

Literatür incelendiğinde; daha önce Demirtürk ve ark. yaptığı bir çalışmada(81) carotis intima media kalınlığı ve koroner akış rezervi değerlendirilmesi yapılmış olup, carotis intima media kalınlığında anlamlı artış gösterilememiş olsa da koroner akış rezervinde anlamlı bir düşüş bulunmuş ve herediter anjioödem hastalarında endotel disfonksiyonunu ve ateroskleroz gelişimini işaret etmektedir.

Daha önce herediter anjioödem hastalarında Firinu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada(4) ADMA(asimetrik dimetilarjinin)'da artış ve RHI(reaktif hiperemi indeksi)'da azalma tespit edilmiş, ADMA artışı'nın endotel disfonksiyonuna işaret ederken, RHI azalması ile periferik ateroskleroz gelişiminden de bahsedilmekte ve herediter anjioödem hastalarında düzenli kardiyovasküler takip önermişlerdir.

Yaş, hastalık süresi, hastalık gecikme süresi, atak sıklığı ile MPI arasında korelasyon değerlendirilmesinde anlamlı ilişki saptanmaması örneklemin küçük olmasına bağlanmıştır. Daha büyük hasta grubunda yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar bulunabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli bir çalışma olması, hasta takip süresinin kısa olması, hastaların atak döneminde hastane başvurusunun azlığı, çalışma dışı bıraktığımız hastalar olması nedeni ile sayının azalması (koroner arter hastalığı, hipertiroidi ve hipertansiyon tanılı 7 hasta çalışma dışı bırakılmıştı) 'dır.

Sonuç olarak çalışmamızda pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesii hasta ve kontrol grubu arasında ayrıca hasta grubunda atak ve atak dışı dönem karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı

bir fark bulunmamış olup daha büyük hasta gruplarında PAS değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Global ventriküler fonksiyonu gösteren MPI hasta grubunda kontrol grubuna yüksek bulunmuş olup herediter anjioödem hasta grubunda gelişecek kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabilir. Herediter anjioödem hasta grubu takiplerinde kardiyak etkiler açısından takipte MPI kullanılabilir. Önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde herediter anjioödem hastalarında kardiyovasküler hastalık riski artmıştır, düzenli kardiyovasküler takip önerilir.

6.KAYNAKLAR

1. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents – A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 22];31(8):974–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.13309>
2. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 22 [cited 2024 Mar 19];347(8):621–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192030/>
3. Demirtürk M, Gelincik A, Çınar S, Kilercik M, Onay-Ucar E, Çolakoğlu B, et al. Increased eNOS levels in hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 19];20(1):264–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667369/>
4. Firinu D, Bassareo PP, Zedda AM, Barca MP, Crisafulli A, Mercurio G, et al. Impaired Endothelial Function in Hereditary Angioedema During the Symptom-Free Period. *Front Physiol* [Internet]. 2018 May 16 [cited 2024 Mar 19];9(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867566/>
5. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Jun 16 [cited 2024 Mar 19];43(12 SUPPL.):S13–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194174/>

6. Weir-Mccall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Jun 13];109(11):1381. Available from: [/pmc/articles/PMC4646836/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287037/)
7. Karaca Y, Hidayet Ş, Bayramoğlu A, Yıldırım E, Berber İ, Güven F, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness and right ventricle functions in polycythemia vera patients by transthoracic echocardiography. *Echocardiography* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 18];40(3):196–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/echo.15520>
8. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Mar 22];51(2):121–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287037/>
9. Tedavi TV. HEREDİTER ANJİOÖDEM. 2022;
10. Sci-Hub | Hereditary angioneurotic edema. *Journal of Allergy*, 33(4), 316–329 | 10.1016/0021-8707(62)90031-x [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/0021-8707\(62\)90031-x](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/0021-8707(62)90031-x)
11. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med*. 1963 Jul 1;35(1):37–44.
12. Cicardi M, Igarashi T, Kim MS, Frangi D, Agostoni A, Davis AE. Restriction fragment length polymorphism of the C1 inhibitor gene in hereditary angioneurotic edema. *Journal*

of Clinical Investigation [Internet]. 1987 [cited 2024 Mar 27];80(6):1640. Available from: [/pmc/articles/PMC442434/?report=abstract](#)

13. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *The Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):213–7.
14. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Mar 27];6(1):15. Available from: [/pmc/articles/PMC2919521/](#)
15. Ghazi A, Andrew Grant J. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2024 Mar 27];7(1):103–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23662043/>
16. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 27];41(Suppl 1):S8–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109318/>
17. Schöffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek T, et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Mar 27];17(4):416. Available from: [/pmc/articles/PMC6850089/](#)

18. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Mar 30];51(2):216–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459852/>
19. Davis AE. Mechanism of Angioedema in First Complement Component Inhibitor Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Nov 1;26(4):633–51.
20. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Apr 20];104(3):193–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377108/>
21. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug 1;37(3):513–25.
22. Morgan BP. Hereditary angioedema--therapies old and new. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2024 Apr 20];363(6):581–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818894/>
23. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Apr 20];9(1):132-150.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/>

24. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun M V., Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 20];73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723342/>
25. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2019 Jul 2 [cited 2024 Apr 20];80(7):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283393/>
26. Weis M. Clinical Review of Hereditary Angioedema: Diagnosis and Management. *Postgrad Med* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 20];121(6):113–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipgm20>
27. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 20];26(6):383–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27996949/>
28. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 20];379(9814):474–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305226/>
29. Bernstein JA. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Apr 20];32(6):408–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221433/>

30. Kemp JG, Craig TJ. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Apr 20];30(5):493–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19843403/>
31. Bonner N, Abetz-Webb L, Renault L, Caballero T, Longhurst H, Maurer M, et al. Development and content validity testing of a patient-reported outcomes questionnaire for the assessment of hereditary angioedema in observational studies. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2024 Apr 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26129930/>
32. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, Cervenak L, Varga L. “Nuts and Bolts” of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Apr 20];51(2):140–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142368/>
33. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2024 Apr 20];57(2):213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1770195/>
34. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Apr 20];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20667127/>

35. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 20];8(3):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669336/>
36. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Apr 20];61(1):40–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534062/>
37. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Apr 22];175(3):126–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393169/>
38. Manning ME. Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Apr 22];41(Suppl 1):S22–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109321/>
39. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A CONSENSUS PARAMETER FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF ANGIOEDEMA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 22];21(4):469. Available from: </pmc/articles/PMC4100605/>

40. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2014 Dec 25 [cited 2024 Apr 22];165(2):119–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401373/>
41. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 23];77(7):1961–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006617/>
42. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2023 Aug 21];382(12):1136–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187470/>
43. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Apr 26];73(8):1575–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13384>
44. Hereditary angioedema: Acute treatment of angioedema attacks - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-acute-treatment-of-angioedema-attacks?search=hereditary-angioedema-acute-treatment-%20of-angioedema-attacks.%20Accession%20date%2010.05.2021&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H3

45. Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, et al. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Apr 27];31(7):1214–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370444/>
46. Kalitsal anjiyoödem: Anjiyoödem ataklarının akut tedavisi - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Apr 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-acute-treatment-of-angioedema-attacks?search=herediter%20anjio%C3%B6dem%20tdp&topicRef=16529&source=see_link#H18
47. Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 27];70(12):1553–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304015/>
48. 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* [Internet]. 1999 [cited 2024 Apr 27];25(11):1335–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654225/>
49. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2024 Apr 27];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788005/>

50. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2024 Apr 27];376(12):1131–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328347/>
51. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2024 Apr 27];363(6):513–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818886/>
52. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Apr 27];125(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800873/>
53. 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* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Apr 27];32(10):902–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23033229/>
54. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Banerji A, Bernstein JA, Baş M, et al. Subcutaneous administration of human C1 inhibitor with recombinant human hyaluronidase in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Apr 27];37(6):489–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931305/>

55. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 May 2];7(6):1793-1802.e2. Available from: <http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219819301631/fulltext>
56. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2024 May 2];376(8):717–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225674/>
57. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 2];289(34):23596–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24970892/>
58. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2024 May 2];320(20):2108–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480729/>
59. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 2];99(2):194–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042044/>

60. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema [3]. *J Hepatol* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 2];36(5):707–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11983460/>
61. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2024 May 2];9(1):205. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0205-6>
62. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, 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* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 May 2];67(2):147–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>
63. Hunter KS, Lammers SR, Shandas R. Pulmonary Vascular Stiffness: Measurement, Modeling, and Implications in Normal and Hypertensive Pulmonary Circulations. *Compr Physiol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 May 3];1(3):1413. Available from: </pmc/articles/PMC4113421/>
64. Rodés-Cabau J, Domingo E, Román A, Majó J, Lara B, Padilla F, et al. Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2024 May 11];89(3):311–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12591838/>

65. Ploegstra MJ, Brokelman JGM, Roos-Hesselink JW, Douwes JM, Van Osch-Gevers LM, Hoendermis ES, et al. Pulmonary arterial stiffness indices assessed by intravascular ultrasound in children with early pulmonary vascular disease: prediction of advanced disease and mortality during 20-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 May 11];19(2):216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329155/>
66. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jun 11];26(6):357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558414/>
67. Portnoy SG, Rudski LG. Echocardiographic Evaluation of the Right Ventricle: a 2014 Perspective. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 May 13];17(4):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-015-0578-8>
68. Echocardiographic assessment of the right heart - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/echocardiographic-assessment-of-the-right-heart?search=sac4%9F%20ventrik%C3%BCI%20sistolik%20h%C4%B1z&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
69. Çoksevım M, Çerik İB, Yenerçağ M, Kocasarı AO, Yavuzbilge G, Polat M, et al. Assessment of pulmonary arterial stiffness in patients with systemic sclerosis without overt

pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 May 14];38(10):2191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726465/>

70. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010 Jul 1;23(7):685–713.
71. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Jun 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/echocardiographic-evaluation-of-left-ventricular-diastolic-function-in-adults?search=e%2Fa%20oran%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H3
72. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 May 24];5(3):G11–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012832/>
73. Echocardiographic evaluation of the mitral valve - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/echocardiographic-evaluation-of-the-mitral->

valve?search=mitral%20ak%C4%B1m%20h%C4%B1zlar%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

74. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016 May 2 [cited 2024 Jun 8];12:701. Available from: </pmc/articles/PMC4859422/>
75. Karaca Y, Hidayet Ş, Bayramoğlu A, Yıldırım E, Berber İ, Güven F, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness and right ventricle functions in polycythemia vera patients by transthoracic echocardiography. *Echocardiography* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Mar 19];40(3):196–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36647760/>
76. Ozkececi G, Ulasli SS, Akci O, Dural İE, Avsar A, Unlu M, et al. Assessment of pulmonary arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *International Journal of Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Jun 8];32(5):799–805. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-016-0841-0>
77. Abacioglu OO, Gulumsek E, Sumbul H, Kaplan M, Yavuz F, Ozge C., et al. Artigo Original Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP Increased Pulmonary Arterial Stiffness and Impaired Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling In PCOS. [cited 2024 Mar 19]; Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20190762>
78. Duman D, Masatlıoğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. [Increased pulmonary artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus].

Türk kardioloji derneği [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 8];82–9. Available from: PMID: 18497552

79. Mahfouz RA, Dewedar A, Abdelmoneim A, Hossien EM. Aortic and Pulmonary Artery Stiffness and Cardiac Function in Children at Risk for Obesity. *Echocardiography* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Jun 11];29(8):984–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1540-8175.2012.01736.x>
80. Oketona OA, Balogun MO, Akintomide AO, Ajayi OE, Adebayo RA, Mene-Afejuku TO, et al. Right ventricular systolic function in hypertensive heart failure. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2017 Sep 27 [cited 2024 Jun 11];13:353. Available from: [/pmc/articles/PMC5628700/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35628700/)
81. Demirtürk M, Polat N, Güz G, Gürdal A, Altun I, Gelincik A, et al. There is an increased risk of atherosclerosis in hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Jun 8];12(1):212–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172644/>

8. EKLER

8.1 EK-1 Onam formu



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ
İmmunoloji ve Alerji BD

KATILIMCI NO:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hereditör Anjiödem Hastalarında Atak Anında ve Atak dışı Dönemde Pulmoner Stiffness Değerlendirilmesi

BİLGİLENDİRME

Sizi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalında 01/06/2023-01/06/2024 tarihleri arasında yürütülmesi planlanan "Hereditör Anjiödem Hastalarında Atak Anında ve Atak dışı Dönemde Pulmoner Stiffness Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya hastanızın veya kendinizin katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastalardan ekstra kan örneği alınmayacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göreler. Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORMU"nın imzalanması ile, gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekimler:

Prof. Doktor Şevket ARSLAN
İç Hastalıkları ABD, İmmunoloji ve Alerji
Tlf: 0 533 545 1819

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı:

Tarih: İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı:

Tarih: İmza: