

T.C.  
NECMEŦİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEKİMLERİN HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI HAKKINDA  
FARKINDALIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET BARAN  
UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2016**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEKİMLERİN HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI HAKKINDA  
FARKINDALIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET BARAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. AHMET ZAFER ÇALIŞKANER

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Zafer ÇALIŞKANER' e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamda yardımcı olan Uzm. Dr. Ramazan UÇAR' a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, unutulmaz dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Buğra SAĞLAM ve Dr. Taha Ulutan KARS' a teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizi aşamasındaki emeklerinden dolayı Prof. Dr. Ahmet Zafer ÇALIŞKANER' e teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, varlıklarıyla bana güç veren, çoğu zaman onları ihmal etmek zorunda kaldığım sevgili eşim Canan YILMAZ BARAN' a ve çok kıymetli oğlum Can Kağan BARAN' a destek ve sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### HEKİMLERİN HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI HAKKINDA FARKINDALIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HAÖ; nadir görülen otozomal dominant kalıtım gösteren kompleman sistemindeki serin proteazlardan C1 inh esteraz eksikliğine ya da fonksiyonundaki kayba bağlı olarak ortaya çıkan, GİS'te anjioödeme bağlı karın ağrısı, ciltte şişlikler ve ölümcül larinks ödemi gibi bulgular ile karakterize, ataklar şeklinde seyreden bir hastalıktır(B. L. Zuraw, 2008) (BorkMeng ve ark., 2006).

**Amaç:** Bu çalışmada; HAÖ hastalığının hekimler arasında gerçek anlamda ne kadar bilindiği verisine ulaşılması amaçlandı.

**Yöntem:** HAÖ tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmaya özel olarak hazırlanmış bir anketin doldurulması sağlandı. Anketin içeriğindeki sorular ile hekimlerin demografik verilerine ulaşıldı. Hekimlerin hastalığı bilip bilmedikleri, biliyorlar ise ne kadar bilgiye sahip oldukları sorgulandı. Sorulara verilen yanıtlar istatistiksel olarak 'descriptive' metod kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmada 1250 hekime anket dağıtılmış olup hekimlerin %42'si ankete yanıt vermiştir. Hekimlerin %19.5'i HAÖ hastalığını bilmediğini ifade edip çalışmaya devam etmediler. Hekimlerin %80.5'i ise HAÖ hastalığını bildiklerini ifade ettiler. Hekimler HAÖ hastalığı açısından önemli (%63.7) ve önemsiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. HAÖ hastalığını bilmediğini ifade grubun %48.5'i HAÖ hastalığı açısından önemli gruptandı. HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin ortalama meslek süreleri 9 yıl ve HAÖ bilmediğini ifade eden hekimlerin ortalama meslek süreleri 14 yıldır. Doçentlik kadrosundaki hekimlerden %75'i hastalığı bilmiyordu. HAÖ hastalığının farkındalığının ASM'lerde çalışan hekimlerde en az olduğu gözlemlendi. Hekimlerin %52'sinin akademik derecesi uzman düzeyindeydi. Hekimlerin %23'ü HAÖ hastası ile karşılaşmışlardı. HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimler HAÖ hastalığı hakkında sorulan sorulara %1.9- %65.1 oranında doğru yanıt vermişlerdir.

**Sonuç:** Hekimlerin büyük kısmının HAÖ hastalığı hakkında bir takım bilgilere sahip olduğu fakat HAÖ'nün tanı, ayırıcı tanı, atak yönetimi, uzun ve kısa dönem profilaksisi gibi konularda yeteri kadar bilgiye sahip olmadıkları gözlenmektedir. Diğer ülkelerde yapılan farkındalık çalışmalarına kıyasla Türk hekimlerinin bu hastalığa daha ilgili oldukları fakat hastalığın nadir görülmesi ve tanı konulan hastaların belli başlı merkezlerde takip edilmesi nedeniyle birçok hekimin meslek hayatlarında HAÖ hastaları ile

karşılaşmadıkları gözlenmektedir. HAÖ' in ölümcül larinks ödemi gibi ataklara neden olması sebebiyle gelecekte hekimlerin bu hastalık hakkındaki farkındalık düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Herediter Anjioödem, C1 inh esteraz, farkındalık

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THE AWARENESS LEVEL OF THE DOCTORS ABOUT THE HEREDITARY ANGIOEDEMA DISEASE**

Hereditary angioedema (HAE) is rare autosomal dominantly inherited illness which occurs due to deficiency or loss in the function of C1 INH esterase, one of the cold proteases in the complement system, and is characterized by findings such as stomach ache attacks caused by angioedema in gastrointestinal (GI) system, swelling of the skin and fatal laryngeal edema attacks.

**Purpose:** The purpose of this study is to obtain data about to what extend HAE is known among the doctors.

**Method:** A specially prepared questionnaire about the diagnosis and treatment of HAE has been completed. Demographic information about the doctors and whether they are aware of the disease and, if they are, to what extend they possess the knowledge has been obtained through the questionnaire. The responses to questions have been analysed statistically by using descriptive method.

**Findings:** The questionnaire has been distributed to 1250 doctors and 42% of them completed it. 19.5 % of the doctors reported that they are not aware of the disease and didn't continue the study. 80.5 % of the doctors, on the other hand, reported that they are aware of it. Based on their perception about the importance of the disease the doctors were divided into two groups, important (63.7 %) and not very important. 48.5 % of the doctors who reported that it is a serious disease belong to the group who are not aware of it. While the average professional experience of the doctors who reported to be aware of the illness is 9 years, those who reported not to be aware of HAE have 14 years of professional experience. 75 % of the doctors who are Assistant Professors don't know about the illness. It was observed that the awareness level of HAE is the least among general practitioners who work at family health centres. 52 % of the participant doctors are specialists. 23% of the doctors have come across with a HAE patient. The doctors who claimed that they are aware of the disease responded to the questions about the disease with 1.9 % - 65.1% accuracy.

**Results:** Majority of the doctors have partial information about HAE, however, it has been observed that they do not have adequate knowledge regarding the areas such as diagnosis, discriminating diagnosis, attack management, long and short term prophylaxis. Compared to the studies carried out in other countries, Turkish doctors are observed to be more interested in the disease but haven't come across with the disease due to the fact that it is a rare illness and the diagnosed patients have been treated in certain institutions. Since HAE may cause fatal laryngeal edema, the awareness level of the doctors about this disease need to be increased in the future.

**Keywords:** Hereditary angioedema, C1 INH esterase, awareness

## TABLolar

**Tablo 1:** HAÖ de Akut Atak Tedavisi

**Tablo 2:** Hekimlerin HAÖ Hastalığı Hakkında Farkındalık Düzeylerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Örnek Anket Formu

**Tablo 3:** Çalışmaya Katılan Bütün Hekimlerin Demografik Bilgileri

**Tablo 4:** HAÖ Hastalığının Bilinirliği Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 5:** HAÖ Hastalığını Bilmediğini İfade Eden Hekimlerin Demografik Bilgileri

**Tablo 6:** HAÖ Hastalığını Bildiğini İfade Eden Hekimlerin Demografik Bilgileri

**Tablo 7:** HAÖ Genetik Geçiş Paterni Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 8:** HAÖ de Sorumlu Mediator Bradikinindir Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 9:** . HAÖ de C4 Tarama Testidir Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 10:** HAÖ de C1q Tarama Testidir Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 11:** C1 İnH Düzeyi Tetkiki Birçok Merkezde Yapılmaktadır Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 12:** C1 İnH Aktivitesi Tetkiki Sınırlı Sayıda Merkezde Yapılmaktadır Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 13:** HAÖ Konusunda Uzmanlaşmış Hekim ve Merkezler Vardır Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 14:** HAÖ'in Küratif Tedavisi Yoktur Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 15:** HAÖ'in Küratif Tedavisi Yoktur Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 16:** HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Ajanlar Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 17:** HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Diğer Ajanlar Sorusuna Verilen Cevaplar

**Tablo 18:** HAÖ Hastalarının Tanı Konulma Yeri sorusuna verilen cevaplar

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Kompleman Yolağının Yapısı

## KISALTMALAR

- ACE inh:** anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü
- ASM:** Aile sağlığı merkezi
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- Ca:** Kalsiyum
- C1:** Kompleman 1
- C1 İn:** C1 inhibitörünün
- C1q:** Kompleman 1'in q parçası
- C3:** Kompleman 3
- C4:** Kompleman 4
- EAH:** Eğitim araştırma hastanesi
- FDA:** American ilaç ve gıda dairesi
- F12:**Faktör 12
- GİS:** Gastro intestinal sistem
- HAÖ:** Herediter Anjiödem
- HBV:** Hepatit B virüsü
- HSCT:** Hematopoetic stem cell transplantaion (hematopetik kök hücre nakli)
- IgE:** İmmun globulin E
- IM:** İntra muskuler
- IV:** İntra venöz
- IVIG:** İntra venöz immün globulin
- MASP:** Mannose-binding protein-associated serine protease
- Max:** Maximum
- Min:** Minimum
- SPSS:** software package used for statistical analysis
- Std:** Standart
- TDP:** Taze donmuş plazma
- U:** Ünite
- USG:** ultrasound görüntüleme
- Yard. Doç:** Yardımcı doçent

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	3
ÖZET .....	4
ABSTRACT .....	6
TABLolar .....	8
ŞEKİLLER .....	8
KISALTMALAR .....	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Herediter Anjioödem.....	13
2.1.1 Tarihçesi:.....	13
2.1.2. Epidemiyolojisi ve Genetiği:.....	14
2.1.3. Patogenez ve Sınıflama: .....	14
3. KOMPLEMAN SİSTEMİ VE C1 İNH. İLE İLİŞKİSİ .....	16
3.1. Kompleman Sistemine Kısa Bir Bakış:.....	16
3.2. Kompleman Sisteminin Yapısı: .....	16
3.3 C1 İnh Yapısı ve İşlevi:.....	17
4. KLİNİK .....	18
4.1. Kutanöz Bulgular: .....	18
4.2 Abdominal Bulgular:.....	18
4.3 Laringeal Bulgular: .....	18
4.4 Diğer bulgular: .....	19
5. SEMPTOMLARIN SEYRİ.....	20
6.TANI .....	21
7. AYIRICI TANI .....	22
8. TEDAVİ .....	23
8.1.Akut Atak Tedavisine Yaklaşım .....	23
8.1.1. Laringeal Ataklar .....	23
8.1.2. Gastrointestinal Sistem Atakları .....	24
8.1.3. Deri Atakları .....	24
8.2. HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Ajanlar .....	24
8.2.1. Plazmadan Elde Edilmiş C1 İnhibitörleri .....	24

8.2.2. Recombinant C1 İnhibitörleri .....	25
8.2.3. İcatibant.....	25
8.2.4. Ecallantide.....	26
8.2.5. Plazma.....	26
8.2.6. HAÖ Atak Tedavisinde Etkisiz Ajanlar.....	26
8.3. Kısa Dönem Profilaksi .....	28
8.3.1. Genel Yaklaşım.....	28
8.4. HAÖ'de Uzun Dönem Profilaksi .....	28
8.4.1. Uzun Dönem Profilaksi Endikasyonları.....	29
8.4.2. Uzun Dönem Profilakside Özel Gruplarda İlaç Seçimi .....	29
8.4.3. Uzun Dönem Profilakside Kullanılan Ajanlar .....	30
8.5. Takip Eden Ataklardan Korunma .....	31
8.6. HAÖ'de Genel Korunma .....	32
8.6.1. Eğitim.....	32
8.6.2. Aile Fertlerinin Taranması .....	32
8.6.3. Tetikleyicilerden Kaçınma .....	32
8.6.4. Akut Atak Yönetiminin Planlanması .....	32
8.6.5. Temel Laboratuar Parametrelerinin Takibi .....	33
8.6.6. Aşılama .....	33
8.6.7. Jinekolojik ve Obstetrik Korunma .....	33
9. MATERYAL VE METOD .....	34
9.1. Çalışma Grubu.....	34
9.2. Çalışma Protokolü .....	34
9.3. İstatistiksel Metod .....	38
9.4. Etik Kurul Onayı .....	39
10. BULGULAR .....	40
10.1. HAÖ Hastalığını Bilmediğini İfade Eden Hekimlerin Değerlendirilmesi .....	42
10.2. HAÖ Hastalığını Bildiğini İfade Eden Hekimlerin Değerlendirilmesi .....	43
11. TARTIŞMA.....	51
12. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	58
7.KAYNAKLAR.....	59

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Herediter Anjioödem (HAÖ) hastalığı prevalansı 1/10.000 – 1/50.000 olarak bildirilmiş, otozomal dominant kalıtmı, deri, gastrointestinal sistem ve larinks ödemi bulgularına neden olan, ataklar şeklinde kendini gösteren bir kompleman sistemi hastalığıdır.

HAÖ ile ilgili ilk yayınlar 1800'lü yılların sonunda yayımlanmaya başlamasına rağmen günümüzde belirtilerin başlamasından itibaren ortalama tanı koyma zamanı 10 yılı geçmektedir (BÜYÜKÖZTÜRK, 2011; RiedlBanerji ve ark., 2015). Bu durumdan hastalığın nadir görülmesi kadar sağlık çalışanlarının da hastalığı bilmiyor olması sorumlu olabilir. Ülkemizde istatistiksel olarak 1534 – 7669 kişide hastalık olması gerekirken, tanı konulan hasta sayısı yaklaşık 550'dir (RiedlBanerji ve ark., 2015). Hastaların bir kısmı farklı tanımlar ile takip edilmektedir.

Semptomları ağır ve larinks ödemi gelişen bir kısım hasta ise tanı konulamadan hayatını kaybetmektedir. Tedavi almayan olgularda tahmini ölüm oranı %15- 33 arasında bildirilmiştir. HAÖ hastalığının bilinmesi ve akut ataklarda tedavinin doğru olarak uygulanması durumunda birçok hastanın hayat kalitesinin artırılması ve hatta hayatının kurtarılması mümkündür.

Bu çalışmada HAÖ konusunda ülkemizdeki hekimlerin farkındalık ve bilgi düzeyinin ortaya konması amaçlandı. Bu amaçla hekimlerden hastalığın tanısında, tedavisinde ve Türkiye'de HAÖ hastalığının nerelerde nasıl takip edildiği, kimlerin bu konuda uzman olduğu, hekimlerden HAÖ hastaları ile karşılaşmış ve karşılaşmadıkları, karşılaştıkları ise nasıl bir yol izledikleri gibi soruları içeren bir anket doldurmaları istendi. Anket formuna çalışmayı yapan grubun iletişim bilgileri eklendi.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Herediter Anjioödem

#### 2.1.1 Tarihçesi:

Ürtikerin eşlik etmediği anjioödem tanımı 16. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Arnoldson ve arkadaşları 17. yüzyılda veri olmamasına rağmen 19. yüzyıl başlarında kilise kayıtlarına dayanarak anjioödemli bir ailenin yaklaşık 200 yıllık verilerine ulaşmışlardır. Yine o tarihlerde Eugen Dinkelacher'ın akut başlangıçlı sınırları belirgin ödem vakalarını tanımladığı bir tezi yayınlanmıştır. Sonraki vaka bildirimlerinde ödeme sinirsel etkilerin neden olduğu iddia edilerek 'Anjionörotik Ödem' terimi kullanılmaya başlanmıştır (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; Bernstein, 2008).

Sir William Osler'in 1888 yılında Amerikan Journal of Medical Science dergisinde 'Herediter Anjionörotik Ödem' başlıklı makalesi yayınlanmıştır. Bu makalede çocukluğundan beri ekstremitelerinde, kalça ve genital bölgesinde, zaman zaman boğazını da içine alan şişme ve ödemlerle karakterize 24 yaşında bir kadın hasta tarif edilmektedir. Hastanın, beş nesil boyunca 28 bireyinde mevcut bulguların olduğu ve 2 kişinin de asfiksi nedeniyle kaybedildiği bildirilmektedir. Osler hastalığın özellikle deri, gastrointestinal sistem ve larinks bulgularının olduğunu ve kuvvetle ailesel geçişli olduğunu vurgulayan ilk bilim adamıdır (Frank, 2010).

İkinci Dünya Savaşı sonrası tıp ve teknolojiadaki gelişmeler sonucu HAÖ hastalığının kompleman sistemi ve permeabilite faktörleri ile ilişkili olduğu bulundu. Sonraki çalışmalarda permeabilite faktörü ve kallikreini inhibe eden bir faktörün varlığı tespit edildi. Donaldson ve Evans 3 HAÖ'lü olguda C1 inhibitörünün yokluğuna bağlı olarak erken bir kompleman enzimi olan C1 esteraaz'ın HAÖ'deki vasküler permeabilitenin gelişmesinde önemli bir mediatör olduğunu kanıtladılar. Sonraki çalışmalar ise HAÖ'deki majör vasküler permeabilite faktörünün bradikinin olduğunu ortaya çıkardı.

Rosen ve arkadaşları 1965 yılında serum C1 düzeyi normal olmasına rağmen inhibe etme özelliği bozuk olan bir aile bildirdiler. Buna benzer başka vakalarında bildirilmesi sonrası HAÖ'nün iki tipi olduğu kabul edildi. Tip 1 de C1 inh düzey ve aktivitesinin düşük ya da yokluğu Tip 2 de ise C1 inh düzeyi normal iken aktivitesinin düşük yada yok olduğu tespit edildi (Bernstein, 2008). Yaklaşık 20 yıl kadar sonra, C1 inh düzey ve aktivitesi normal olan, klinik olarak tip 1 ve tip 2 HAÖ'den ayırt edilemeyen bir klinik tablo daha

tanımlandı. Daha çok kadın hastalarda görülen ve ‘Hereditör’ olma dışında tip 1 ve tip 2 HAÖ ile ortak noktası olmamasına rağmen bu grup tip 3 HAÖ olarak kabul edilmiştir. F XII gen mutasyonu ile olası ilişkisinin ortaya konmasıyla birlikte ‘C1 inh normal HAÖ’ olarak adlandırılmaktadır (Dewald & Bork, 2006).

### **2.1.2. Epidemiyolojisi ve Genetiği:**

HAÖ’ün görülme sıklığı ırk veya etnik köken fark etmeksizin 1/10.000-1/50.000 arasında değişir. Basit bir hesaplama ülkemizde yaklaşık 1534 – 7669 arasında hasta olması gerekir; ancak halen kayıtlı hasta sayısı yaklaşık 550’dir (Bygum, 2009; Weldon, 2006). Hastalık kalıtsal özellik göstermektedir. Otozomal dominant kalıtım şekline sahiptir (Bruce L Zuraw, 2008). Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi hastaların yaklaşık %25’inde de- novo mutasyon bulunmaktadır. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta olması beklenmesine rağmen çoğu klinisyen kadın hasta sayısının daha fazla olduğunu belirtmektedir. Bu konudan tanı konulabilirlik ve hormonal mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

C1 inh bir geniş serin proteaz inhibitörü ailesi üyesidir. C1 inh geni 11. kromozom üzerinde yer alır. HAÖ’lü hastalarda C1 inh genindeki yapısal defektin oldukça heterojen olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar 200 den fazla mutasyon bildirilmiştir (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004).

### **2.1.3. Patogenez ve Sınıflama:**

HAÖ C1 esteraz inhibitörünün kalitatif veya kantitatif eksikliğine bağlıdır. Klasik kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonu C4 tüketimine ve düşük serum C4 düzeyine neden olup bu durum hastalığın tespit edilmesinde faydalı olmaktadır. Fakat kesin tanı için kantitatif ve fonksiyonel C1 inh düzeyi tayini yapılmalıdır (DavisMejia ve ark., 2008; OgstonWalker ve ark., 1981).

HAÖ tip 1 de C1 inh genindeki mutasyona bağlı C1 inh proteini azdır ya da yoktur ve indirekt olarak C1 inh fonksiyonları da azalmıştır.

HAÖ tip 2 ise mutasyona bağlı normal veya artmış C1 inh konsantrasyonuna rağmen, azalmış C1 inh fonksiyon gözlenmektedir.

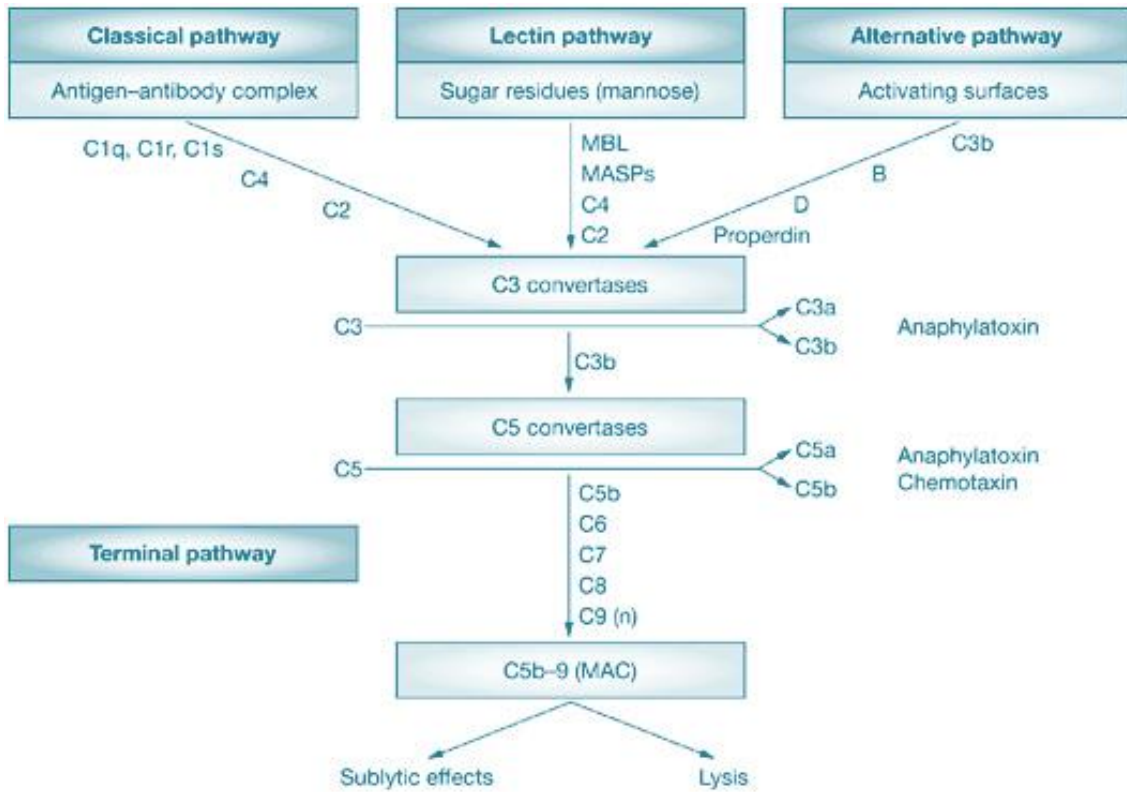
HAÖ tip 3 F12 geni denilen ve koagülasyonun faktör 12’sini kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olduğu tahmin edilen ve sadece kadınlarda görüldüğü bildirilen formdur (Binkley, 2010; Dewald & Bork, 2006).

Literatürde düşük C4 ve düşük C1 inh fonksiyonunun HAÖ teşhisi için önceden seçilmemiş hastalarda %98 oranında spesifik olduğu ve negatif prediktif değerinin %96 olduğu gösterilmiştir. Kompleman C4 düzeyleri tüm HAÖ'lü hastalarda referans değerinin altındadır. Her şeye rağmen C4 çok nadirde olsa HAÖ de normal düzeyde olabilir (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; TarziHickey ve ark., 2007)

### 3. KOMPLEMAN SİSTEMİ VE C1 İNH. İLE İLİŞKİSİ

#### 3.1. Kompleman Sistemine Kısa Bir Bakış:

Kompleman sistemi konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan, 30 kadar proteinden meydana gelen karaciğerde sentezlenerek plazmaya salınan kimyasal mediatörlerden oluşmaktadır. Beş hücre membran regülatör proteini ve 7 hücre membran reseptörünün olduğu, klasik ve alternatif yola ek olarak bir de lektin yolundan oluşmaktadır (Cook & Botto, 2006).



Şekil 1. Kompleman Yolağının Yapısı (Cook & Botto, 2006)

#### 3.2. Kompleman Sisteminin Yapısı:

C1 klasik kompleman yolağının ilk komponentidir. C1 kompleksi; patern tanıyan molekül olan C1q ve Ca bağımlı 4 serin proteazdan oluşmaktadır (GálDobó ve ark., 2009).

### 3.3 C1 İn h Yapısı ve İşlevi:

C1 inh serpin ailesinden, bir proteaz inhibitörü ve alfa 2 globülin fraksiyonunda yer alan bir akut faz proteinidir (Cai & Davis, 2003; NzeakoFrigas ve ark., 2001). Kromozom 11'de (11q12-13,1) kodlanır ve başlıca karaciğerde üretilir (CugnoZanichelli ve ark., 2009). C1 inh'ün tam eksikliği bildirilmemiş olsa da tek bir alleldeki mutasyon C1 inh geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olmaktadır.

C1 inh; klasik kompleman yolak proteazları C1r ve C1s, lektin yolak proteazı MASP2, bradikininini oluşturan kontakt sistem proteazları (faktör 12a ve faktör 12f ile plazma kallikrein), intrinsek koagülasyon proteazı (faktör 12), fibrinolitik proteazlar olan plazmin ve doku plazminojen aktivatörünü inaktive etmektedir. Bu nedenle C1 inh eksikliğinde kompleman yolları yanı sıra kontakt sistem ve fibrinolitik sistem deaktive olmakta ve yüksek miktarda bradikinin üretilmektedir.

Bradikinin C1 inh eksikliğinde anjioödem gelişiminde rol oynayan temel mediatördür (CugnoZanichelli ve ark., 2009). Bradikinin B2 reseptörlerini, des-arg-9- bradikinin metaboliti ise B1 reseptörlerini aktive ederek vasküler permeabiliteyi artırarak ödem, şişlik ve asit gelişimine, vazodilatasyon yaparak hipotansiyona, nonvasküler düz kaslarda kasılmaya neden olarak spazm gelişimine neden olmaktadır (BossiFischetti ve ark., 2009). Fonksiyonel C1 inh düzeyi %35'in altında olan olgularda deri ve/veya gastrointestinal ve laringeal mukozada vasküler permeabilite artışından kaynaklanan anjioödem gelişir. Altta yatan genetik defekt kalıcı olmasına rağmen aynı hastada dahi atakların sıklık ve ciddiyeti değişkenlik sergiler ve bunun mekanizması halen aydınlatılamamıştır (WinnewisserRossi ve ark., 1997).

## 4. KLİNİK

HAÖ semptomları plazma ektravazasyonunun derin cilt dokusu ve mukozalara ulaşmasına bağlıdır (OgstonWalker ve ark., 1981). HAÖ ödemi kaşıntısız, kabartısız ve genellikle antihistaminlere yanıtıdır. Genelde ödem 12-72 saat sürmesine rağmen bazen 5 güne kadar uzayabilir (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004).

### 4.1. Kutanöz Bulgular:

Derideki ödem genellikle eritemsiz ve gode bırakmayan cinstendir. Bazı hastalarda hafif ya da geçici tarzda eritemin olabileceği bildirilmiştir. Atak sırasında ciltte eritemli lezyonlar olsa dahi kaşıntı ve yanma hissi olmaz (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; FRANKGELFAND ve ark., 1976). Anjioödem en sık ekstremitler, yüz, gövde ve genital bölgeyi etkilemektedir. Bununla birlikte ödem vücutta herhangi bir yerde de meydana gelebilir. Perioral bölge sık tutulur (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; Frigas & Nzeako, 2002; Bruce L Zuraw, 2008). Genellikle etkilenen alanın şeklini ve işlevini bozar. Sık olarak tek bir bölge yaygın ödemle etkilenir ve 2-5 gün arasında geriler.

### 4.2 Abdominal Bulgular:

GİS mukozasındaki ödem abdominal semptomların nedenidir. Kusma ve kramp tarzında şiddetli karın ağrısı görülür. HAÖ'lü hastaların %80'inde tekrarlayıcı karın ağrısı atakları mevcuttur. Hastalar hayatları boyunca %97 oranında gastrointestinal ödem tarifler ve abdominal ataklar tüm atakların %50'sine eşlik eder (BorkMeng ve ark., 2006). Deri bulgularının eşlik etmediği sadece bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi GİS yakınmaları ile giden HAÖ atakları akut batın tablosu ile karışabilir. Bu nedenle hastaların üçte birine gereksiz laparotomiler, kolesistektomiler ve apendektomiler yapılmaktadır. Benzer tablolar ile hastalar birçok kez acil servise başvursalar bile yıllarca tanı konulamayabilir. Genellikle GİS semptomları deri semptomlarına göre daha kısa sürede (12-24 saatte) düzelmeye meyillidir (NzeakoFrigas ve ark., 2001).

### 4.3 Laringeal Bulgular:

HAÖ hastalarındaki en ciddi klinik tablodur. Tüm HAÖ ataklarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'si hayatları boyunca en az bir kere laringeal atak yaşadıklarını ifade etmektedirler. HAÖ de güncel tedavilerin olmadığı yıllarda HAÖ'lü

olup da tedavi almayan aile bireylerinin %30'unda larinks ödemeine bağlı asfiksi öyküsü bulunduğu bildirilmiştir. Tanı almamış HAÖ'lü hastalarda mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır. Semptomların başlangıcı ile asfiksi gelişimi arasındaki süre 20 dakika kadar kısa olabilir (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; BorkSiedlecki ve ark., 2000). Trakeostomi hayat kurtarıcıdır (BorkSiedlecki ve ark., 2000).

#### **4.4 Diğer bulgular:**

HAÖ ataklarının %2'sini oluşturmaktadır. Anjioödem migren tarzı baş ağrısı, mesane, üretra, kas, eklemler ve böbrek gibi farklı organ bulgularına da neden olmaktadır. C1 inh eksikliğinin yol açtığı anjioödem literatürde vücudun değişik alanlarında da bildirilmiştir. Gövdenin subkutanöz ödemi sonucu oluşan, retrosternal ağrı ve dispne ile seyreden göğüs epizodu denilen durum dikkat çekicidir. Plevral sıvı ve mesane duvarında gelişen ödeme bağlı enfeksiyonu taklit eden idrar yolları semptomları vaka bazında tariflenmiştir. HAÖ'lü hastalarda bildirilen geçici konvülziyon ve hemiparezilerin bu hastalarda beyin ödemeine sekonder oluşan hipoperfüzyona bağlı olduğu düşünölmüştür (KrauseRentrop ve ark., 1979; LegendreChiche ve ark., 1985; Weldon, 2006).

## 5. SEMPTOMLARIN SEYRİ

Semptomlar genellikle ilk 2 dekatta ortaya çıkmaktadır (BorkMeng ve ark., 2006). Kadın hastalarda menstrüel siklusun başlaması ile birlikte ilk ataklar ortaya çıkmaktadır. Erkek hastalarda ise ilk ataklar daha geç yaşlarda (18-22 yaş) ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalık adölesan dönemde kötüleşme eğiliminde olup, sonrasında ömür boyu ataklar şeklinde devam etmektedir (Bygum, 2009).

Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada dahi değişmektedir (WinnewisserRossi ve ark., 1997). Semptomları erken yaşta başlayan hastalarda hastalık daha kötü seyretmektedir. Ortalama olarak tedavisiz hastalar ayda en az iki ya da haftada bir sıklıkta atak geçirirken bazı hastalar yılda bir atak geçirmektedirler (AGOSTONI & CICARDI, 1992; BorkMeng ve ark., 2006).

Hastalarda genellikle acil servise gidecek ağırlıkta ataklar gözlenir, ancak bazen tedavisiz geçebilecek ataklar da olabilir. Atakların nasıl gelişeceği ne kadar süreceği ne ağırlıkta olacağı önceden kestirilemediği için hasta ve hasta yakınlarında bu durum yoğun anksiyete oluşturmaktadır. Hastaların çoğu atak başlangıcını saatler öncesinden hissedebilir. Ani mizaç değişikliği, anksiyete ve yorgunluk atağa öncülük edebilir (AGOSTONI & CICARDI, 1992). Menstrüasyon ve oral kontraseptif kullanımı atak sıklığının artmasına neden olmaktadır (OgstonWalker ve ark., 1981).

## 6.TANI

HAÖ birçok hastalığı taklit edebileceği için tanı konurken hem klinik hem de laboratuvar parametreleri göz önüne almak gerekmektedir. Daha önceden HAÖ tanısı olan ailelerdeki semptomsuz bireyler laboratuvar ve genetik parametreler ile değerlendirilmelidir.

HAÖ'lü olguların hemen hemen hepsinde C4 düzeyleri hem ataklar sırasında hem de ataklar arasında düşük; C1 ve C3 düzeyleri ise normaldir. Bu nedenle HAÖ tanısında C4 oldukça iyi bir tarama testidir. Nadir olarak ataklar arasında C4 düzeyi normal olabilir (BowenCicardi ve ark., 2008). Ataklar sırasında ise C4 hemen daima düşüktür. C1 inh düzeyi ve fonksiyonunun tayin edilmesi hem tanıyı koydurur hem de tip 1, tip 2 HAÖ arasında ayrımın yapılmasına olanak tanır (BorkFrank ve ark., 2007). Tedavi verilmeyen olgularda C1 inh düzeyleri %5 ile %30 arasında bulunur (Bork, 2006; QuastelHarrison ve ark., 1983). Kliniğin şiddeti ile C1 inh. düzeyleri arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır.

HAÖ'den klinik olarak şüphelenilmesi ve tanıya yönelik tetkiklerin yapılması gereken hastaların özellikleri özetle;

24 saatten uzun süren ve klasik tedavilere (antihistamin, kortikosteroid ve adrenalin) cevap vermeyen anjioödem atakları olan hastalar.

Açıklanamayan tekrarlayıcı kolik tarzında karın ağrıları olan hastalar

Ailesinde HAÖ tanılı birey olan hastalar

Larinks ödemi atağı tanımlayan hastalar

Yukarıdaki özellikleri taşıyan bir hastada C1 inh antijen düzeyi ve aktivitesi;

1. Semptomsuz bir dönemde iki ayrı zamanda alınan kan C1 inh antijen seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması,

2. Semptomsuz bir dönemde iki ayrı zamanda alınan kan C1 inh fonksiyon seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması HAÖ tanısını koydurur.

C1 inh geninde protein sentezini ve/veya fonksiyonunu değiştiren mutasyon tespit edilmesine yönelik testler HAÖ tanısını doğrulamak için gerekli değildir. Faktör XII geni denilen ve koagülasyon sistemindeki faktör XII'yi kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülen ve özellikle kadınlarda görüldüğü bildirilen Tip 3 HAÖ tanısında yararlı olabilmektedir (Binkley, 2010).

## 7. AYIRICI TANI

İzole anjioödem C1 inh eksikliği dışında birçok hastalığa eşlik edebilir. Özellikle bilinmeyen bir nedenle larinks ödemi veya orofaringeal ödem yaşayan bir hastada bunun etiyolojik olarak aydınlatılması çok önemlidir.

HAÖ'e ürtiker eşlik etmez. Sorumlu mediatör bradikinindir. Karın ağrısı atakları ve periferik anjioödem ile seyreder (Binkley, 2010; TarziHickey ve ark., 2007).

Allerjik anjioödem; ana mediatörün histamin olduğu antihistaminlere ve steroidlere iyi yanıt veren genellikle ürtikerin eşlik ettiği tetikleyici bir faktörün (böcek sokması ilaçlar, besinler) neden olduğu kaşıntı ve ürtikerden ciddi şok tablolarına kadar geniş bir yelpazede seyir gösteren bir anjioödem tipidir. Bazen bu reaksiyonlar IgE aracılığı olmadan da gelişebilir (non- Allerjik).

İlaca bağlı anjioödem: anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlere (ARB) bağlı oluşan genellikle dil dudak ve yüzün diğer kısımlarında iyi sınırlanmış şişlikler ile seyreden anjioödem tipidir.

Kronik ürtiker ilişkili anjioödem: Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında anjioödem hastalığın bir komponenti olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akkiz C1 inh. Eksikliği: Tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip 1 daha çok lenfoproliferatif hastalıklara eşlik eden C1q düzeyinin düşük olması ile seyreden, tip 2 ise otoimmün hastalıklara daha çok eşlik eden tiptir (BrickmanTsokos ve ark., 1986). Fakat her zaman bu iki tipi birbirinden ayırmak kolay değildir (M. Cicardi & Zanichelli, 2010).

## 8. TEDAVİ

HAÖ tedavisi; kısa dönem profilaksi, akut atak tedavisi, uzun dönem profilaksi ve genel korunma yöntemleri olmak üzere dört ana başlıktan oluşmaktadır. Şişlikler tedavi verilmeden 2 ile 4 gün içerisinde kendiliğinden düzelmektedir. Laringeal ödem ölümcül asfiksi tablolarına, gastrointestinal ataklar ise iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu yüzden hastalığın tedavi yönetimini bilmek hekimler ve hastalar açısından çok önemlidir.

### 8.1. Akut Atak Tedavisine Yaklaşım

HAÖ akut atak tedavisinde C1 inh, recombinant C1 inh, icatibant, ecallantide ve taze donmuş plazma (TDP) gibi ajanlar kullanılmaktadır. Hastaların acil servis hizmeti veren sağlık kuruluşları yakınlarında ikametlerinin sağlanması, yanlarında HAÖ akut atak tedavi yönetimini özetleyen matbu evrak bulundurmaları ve evde atak tedavisi yönetimini öğrenmelerini sağlamak tedavinin ana temalarındandır.

Evde atak tedavisinde hastalara öncelikle kişiselleştirilmiş, tek başlarına uygulayabilecekleri, atak geçmişlerine yönelik ilaçlar reçete edilmelidir. Bu sayede evde atak yönetimini başlatmak şişlik ve ödem tablosunun erken gerilemesini sağlamaktadır. Bu amaçla C1 inh ve icatibant evde rahat bir şekilde kullanılmaktadır. Ecallantide ise hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilmesi nedeniyle evde kullanıma uygun değildir (SnirAxer-Siegel ve ark., 1989).

#### 8.1.1. Laringeal Ataklar

Hava yolu ödemi, boğulma hissi, ses kısıklığı, sekresyonları yutamama, üst solunum yolu obstrüksiyonu gibi bulgulara neden olması, saatler içerisinde hızlıca ilerlemesi ve entübasyon girişiminin zor olması nedeniyle en tehlikeli atak tipidir. En önemli tedavi yaklaşımı hava yolu açıklığının sağlanmasıdır. Bunu sağlarken öncelikli tedavi olarak C1 inh, icatibant ve ecallantide gibi ajanlar kullanılabilir. Etki açısından üç ajanın da karşılaştırmalı çalışması yoktur (BowenCicardi ve ark., 2010; M CicardiBork ve ark., 2012; B. L. ZurawBork ve ark., 2012). Öncelikli ajanların uygun olmadığı veya temin edilemediği durumlarda hastalara işlem görmüş plazma ya da TDP verilebilir. Entübasyon ihtiyacı gerekebileceği için bu konuda deneyimli klinisyenlerden yardım alınmalıdır. Başarısız entübasyon girişimleri laringeal ödem tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır.

Hastalar hızlıca yoğun bakım hizmeti veren ünitelere nakil edilmeli atak bitene kadar monitörize şekilde takip edilmelidir.

### **8.1.2. Gastrointestinal Sistem Atakları**

Atakların nedeni barsak duvarındaki ödemdir. Kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare gibi değişik klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır. Hastaların eski atakları ile benzerliği sorgulanmalıdır. Öncelikli tedavi olarak C1 inh, icatibant ve ecallantide uygulanabilir. Hastalar öncelikli tedaviye uygun değil ya da ilaç tedarik edilemiyor ise 2 ünite TDP verilebilir. Uygulamadan 2 saat sonra şikayetlerde azalma olmamış ise ayırıcı tanıda farklı hastalıklar akla gelmelidir.

GİS ataklarının tedavisinde hidrasyon ve semptomların giderilmesi önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla hastalara intravenöz sıvı desteği, ağrı giderici olarak diklofenak sodyum, tramadol ya da ağrısı geçmeyenlere meperidin verilebilir. Karın ağrısı ve krampları olan hastalara bütiskopolamin, bulantı kusma için ise metoklopramid tedavisi uygulanabilir.

### **8.1.3. Deri Atakları**

Ataklar ekstremiteler, gövde, yüz ve genital bölge başta olmak üzere vücudun birçok yerini tutmaktadır. Atakların çoğu vücut fonksiyonlarında önemli oranda geçici disfonksiyona neden olmaktadır. Hastalara atak tedavisinde C1 inh, icatibant ve ecallantide verilebilir.

## **8.2. HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Ajanlar**

Bu bölümde HAÖ atak tedavisinde kullanılan HAÖ'e özgü ajanlardan, bu ajanların etki mekanizmalarından, doz şemalarından, etkinlik ve yan etkilerinden bahsedilecektir.

### **8.2.1. Plazmadan Elde Edilmiş C1 İnhibitörleri**

Dondurulmuş insan plazmasından elde edilen C1 inh konsantresi HAÖ tedavisinde en yaygın kullanılan öncelikli ajanlar arasındadır. C1 inh; Cinryze ve Berinert olmak üzere Avrupa ülkelerinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. 2008 yılından itibaren ise Amerika'da kullanımlarına başlanmıştır. Ülkemizde 2010 yılından itibaren piyasa ismi Cetor olan Behring firmasına ait formu bulunmaktadır.

Uygulama esnasında vücut ısısına getirilmeli, çalkalanmamalı ve 10 dakika içerisinde intravenöz olarak uygulanmalıdır (HofstraBudde ve ark., 2012). Acil durumlarda ısıtılmadan verilebilir.

GİS ve laringeal semptomlu hastalarda C1 inh uygulandıktan sonra 30 dakika içerisinde bulgular stabilize olur. Şikayetleri geçmeyen ya da şikayetlerinde artma olan hastalarda ikinci doz 2 saat sonra tekrarlanır. Etkin doza rağmen atak daha da kötüleşirse vakit kaybetmeden 30 dakika içerisinde ikinci doz yapılmalıdır (ChoiSoeters ve ark., 2007).

Doz şeması; atak esnasında 500 u C1 inh uygulanmaktadır. 30 dakika sonra klinik düzelme olmaz ise doz tekrarlanmaktadır.

Etkinlik; hastalar evde atak belirtileri oluştuğunda C1 inh uyguladıkları andan itibaren 40 dakika ile iki buçuk saat arasında rahatlamaktadırlar (LeviChoi ve ark., 2006).

Yan etkiler oldukça nadirdir. Anafilaksi gelişebilir (ZingalePappalardo ve ark., 2002; B. L. ZurawBusse ve ark., 2010). Bugüne kadar yüz milyon ünite üzerinde uygulanmasına rağmen viral bulaş gözlenmemiştir (Henriette FarkasJakab ve ark., 2007).

### **8.2.2. Recombinant C1 İnhibitörleri**

Transgenik tavşan plazmasından üretilen ve yarı ömrü insan plazmasından üretilen C1 inh'lerinden kısa olan Avrupa, Amerika ve diğer ülkelerde kullanılan formudur. Tavşan allerjisi olanlar kullanmamalıdırlar.

Doz şeması; liyofilize toz olarak bulunmaktadır. 50 u/kg şeklinde maksimum 4200 üniteyi geçmemek şartıyla steril su ile karıştırılıp vücut ısısına getirilerek beş dakika içerisinde uygulanır (HofstraBudde ve ark., 2012).

Etkinlik ve yan etkileri; baş ağrısı, burun akıntısı, ishal gözlenebilir. Tavşan allerjisi olanlar dikkatli olmalıdırlar (De SerresGröner ve ark., 2003).

### **8.2.3. İcatibant**

2008 yılından itibaren Avrupa ülkelerinde ve 2011 yılından itibaren Amerika'da 18 yaş üstü hastalarda akut atak tedavisinde kullanılan sentetik ve selektif olarak bradikinin 2 reseptörlerini antagonize eden ajandır.

Doz ve uygulama şeması; atak sırasında karın bölgesinden 30 mg icatibant subkutan olarak uygulanır. Atak gerilemez ise 6 saat sonra doz tekrarlanır. Maksimum dozu 90 mg/ gündür (AtkinsonCicardi ve ark., 2010).

Yan etki; uygulama yerinde hafif ağrı, burun akıntısı, ateş, karaciğer enzimlerinde artma ve baş ağrısıdır (AtkinsonCicardi ve ark., 2010). Gebe ve emzirenlerde kullanımı ile ilgili henüz çalışma yoktur.

#### **8.2.4. Ecallantide**

Akut atak tedavisinde 10 mg'lık flakonlardan üç uygulama şeklinde üst kol, karın ve uyluğa olmak üzere toplamda 30 mg uygulanır. Semptomlar gerilemez ise 1-24 saat içerisinde ikinci doz uygulanır (Bernstein & Qazi, 2010).

Yan etki; ecallantide uygulanmasındaki en büyük sorun hastaların bir kısmında ilaç uygulandıktan sonraki bir saat içerisinde allerjik reaksiyonlar gelişmesidir. Ecallantide'in potansiyel anafilaksi riski olması nedeniyle ilaç hastane ortamında monitör altında takip edilerek uygulanmalıdır (T. J. CraigLi ve ark., 2015). Bunun dışında hafif baş ağrısı, ishal, burun akıntısı gibi yan etkiler gözlenmektedir (Bernstein & Qazi, 2010).

#### **8.2.5. Plazma**

Akut atak tedavisinde ikinci basamak tedavi ajanıdır. Öncelikli tedavi ajanları bulunamaz ya da verilmesine engel bir durum olursa kullanılabilir. TDP ve işlem görmüş plazma olmak üzere iki formu mevcuttur. TDP işlem görmüş plazmaya göre daha fazla C1 inh içermektedir. Buna rağmen işlem görmüş plazmada viral bulaş riski daha düşüktür.

Etkinlik: Bu açıdan öncelikli tedavi ajanları ile yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Amerika'da uzun yıllardan beri TDP kullanılmaktadır. Uygulamadan sonra 30 dakika ile 12 saat içerisinde semptomlarda gerileme gözlenmiştir (PremattaGibbs ve ark., 2007).

Doz: Atak esnasında 2 u yeterlidir. Klinik düzelmez ise her 2- 4 saate bir doz tekrarlanabilir. Yüklenmeye karşı dikkatli olunmalıdır (Cohen & Peterson, 1972).

Risk: Viral bulaş ve prion geçişi söz konusu olabilir.

#### **8.2.6. HAÖ Atak Tedavisinde Etkisiz Ajanlar**

Adrenalin: Bazı çalışmalar da akut atak tedavisinde faydalı olduğu söylenmesine rağmen birçok yayında faydalı olmadığı ve akut atak tedavisinde yeri olmadığı belirtilmektedir (RothSchreier ve ark., 1975; Trachsel & Hammer, 1999).

Steroid ve Antihistaminler: Akut atak tedavisinde yerleri yoktur.

Heparin: Az sayıda çalışmada intravenöz ya da inhaler formunun etkinliği değerlendirilmiştir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Majluf-Cruz & Nieto-Martínez, 2011; PerriconeDe Carolis ve ark., 2003).

**Tablo 1.** HAÖ de Akut Atak Tedavisi

İlaç	Uygulanabilirlik	Doz	Önlem
Plazma kaynaklı C1 inh (Berinert, Berinert P, Cinryze, Cetor)	Amerika (Berinert Cinryze)  Türkiye (Cetor)	20 u/kg 10 dakikada iv infüzyon  Semptomlar gerilemez ise 30 dakika-2 saat içinde doz tekrarlanır (ChoiSoeters ve ark., 2007; B. ZurawCicardi ve ark., 2010).	Çalkalanmamalıdır (B. ZurawCicardi ve ark., 2010).
Recombinant C1 inh (Conesta alfa, Ruconest, Rhucin)	Avrupa, Amerika,	50 u/kg 84 kg altına 4200 u maksimum doz (ChoiSoeters ve ark., 2007).	Tavşan allerjisi açısından dikkatli olunmalıdır
Bradikinin B2 reseptör antagonisti icatibant (Firazyr)	Amerika ve birçok ülkede  Ülkemizde hasta adına ithal ediliyor.	30 mg abdominal bölgeye yavaş subkutan infüzyon, semptomlar gerilemez ise maksimum 3 doz 24 saatte uygulanabilir (AtkinsonCicardi ve ark., 2010).	Unstabil anjinalı hastalarda dikkatli olunmalıdır.  Enjeksiyon yerinde cilt reaksiyonuna dikkat edilmeli (AtkinsonCicardi ve ark., 2010).
Kallikrein inhibitörü ecallantide (Kalbitor)	Amerika'da 12 yaş üzerindeki hastalar  Ülkemizde hasta adına ithal ediliyor(Bernstein & Qazi, 2010; Marco CicardiLevy ve ark., 2010).	30 mg toplam doz olmak üzere 3 uygulama şeklinde 10 mg olarak abdominal, üst kol ve uyluk bölgesine uygulanır. Semptomlar gerilemez ise 1 saat içerisinde doz tekrarlanır (Marco CicardiLevy ve ark., 2010).	Nadir olarak uygulamadan sonraki bir saat içerisinde allerjik reaksiyon gelişimi Anafilaksi riski nedeniyle hemşire ya da hekim gözetiminde uygulanmalıdır (Bernstein & Qazi, 2010).
Plazma	İşlem görmüş plazma  Taze donmuş plazma	2 ünite atak sırasında yeterlidir. Semptomlar gerilemez ise her 2 ile 4 saatte doz tekrarlanabilir (Cohen & Peterson, 1972).	Viral bulaş riski Yüklenme açısından dikkatli olunmalıdır (Cohen & Peterson, 1972).

### **8.3. Kısa Dönem Profilaksi**

Diş ve cerrahi işlemler anjiödem ataklarını tetiklemektedir. Kısa dönem profilakside amaç premedikasyon ile atakların oluşmasını engellemektir.

Ağız içi cerrahi; üst solunum yolu ataklarına batın içi cerrahi sonrası en sık neden olan işlemdir (H FarkasZotter ve ark., 2012). Hastaların %40'ı medikal ve diş cerrahisi esnasında anjiödem atakları geçirmektedir. Dental girişimleri değerlendiren bir çalışmada 577 olgudan profilaksi verilmeyenlerin %21'inde HAÖ atakları gözlenmiştir (BorkHardt ve ark., 2011).

Uzak yerlere seyahat edecek olan hastalara kısa dönem profilaksi yerine uzun dönem profilaksi verilmesi daha uygundur.

Kısa dönem profilakside en sık kullanılan ajan C1 inh'dür. Bunu androjenler takip etmektedir (H FarkasZotter ve ark., 2012). Diğer ajanlar ile ilgili etkinlik açısından karşılaştırmalı çalışma yoktur.

#### **8.3.1. Genel Yaklaşım**

Hasta ile iletişim kurup prosedür öncesi allerji/immünoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Kısa dönem profilaksiye rağmen ataklar oluşabilir. Acil müdahale seti ve hastaya müdahale edilecek ortam ve ekipman hazırlanmalıdır.

İşlem sonrası hasta en az 2 saat müşahede altında tutulmalıdır.

İsteğe bağlı uygulamanın etkili olmadığı durumlarda kısa dönem profilakside C1 inh, ecallantide, icatibant kullanılabilir. İdeal olanı işlemden 2 saat önce ve prosedürden 3 gün sonra olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmasıdır.

Plazma kaynaklı C1 inh 1000 u işlemden 1 saat önce verilir. Semptomlar oluşmaya başlar ise doz tekrarlanır. Ecallantide ve icatibant ise semptomlar oluşmaya başlayınca verilir. Bu iki ajan semptom öncesi verilmez. Plazma kaynaklı C1 inh'ü temin edilemiyorsa attenuue androjenler (400-600 mg/gün danazol) işlemden 5 gün önce başlanıp işlem sonrası 4. günde sonlanacak şekilde uygulanır. Uygun ajan bulunamaz ise işlemden 2 saat önce 2 u TDP verilebilir.

### **8.4. HAÖ'de Uzun Dönem Profilaksi**

HAÖ uzun dönem profilaksisinde ortak görüş birliği oluşturulmuştur. Buna göre farklı ajanlar ve tedavi şemaları dünya genelinde uygulanmaktadır (BowenCicardi ve ark., 2010; M CicardiBork ve ark., 2012). En sık kullanılan ajanlar şunlardır;

C1 inh konsantresi:

Uzun süreyle, ara ara kullanımı birçok hasta tarafından tolere edilmesine rağmen intravenöz kullanıma sahip olması ve uzun dönem kullanımında damar yolu problemine yol açması, venöz tromboz riskini artırması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle kullanımına dikkat edilmelidir (Yoo & Khan, 2012).

Attenüe androjenler:

Uzun dönem kullanımda etkilidir. Ancak önemli yan etkileri vardır. Postpubertal bayanlarda hormonal sıkıntılara neden olması, çocuk, gebe ve süt veren annelerde kullanılmaması dikkat edilmesi gereken durumlardır.

Antifibrinolitikler:

Traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asit uzun dönem profilaksidede primer kullanıma sahip olmamalarına rağmen diğer ajanları tolere edemeyen hastalarda etkinlikleri düşük olmasına rağmen kullanılabilirler. Çocuk ve gebelerde kullanılabilmesi en büyük artılarıdır.

#### **8.4.1. Uzun Dönem Profilaksi Endikasyonları**

Uzun dönem profilaksi; bazı Avrupa ülkelerinde ayda 4 ve üzeri atak geçiren hastalara haftada 2 kez olmak üzere C1 inh uygulanmaktadır. Amerika'da ise hastanın kliniği, atak sıklığı, atak şiddeti, ek komorbid durumlar, acil servise ulaşım imkanları göz önünde bulundurularak kişisel bir uzun dönem profilaksisi uygulanmaktadır.

Etkin olan tedavilerin ulaşılabilir olduğu birçok ülkede uzun dönem profilaksi kullanan hasta oranı azalmaktadır.

#### **8.4.2. Uzun Dönem Profilaksidede Özel Gruplarda İlaç Seçimi**

##### **8.4.2.1. Prepubertal Çocuklar**

Bu dönem bireylerde atak sıklığı genelde az olduğundan atak tedavisi seçeneği uygundur.

18 yaş altındaki hasta bireylerin %19'u uzun dönem profilaksiye ihtiyaç duymaktadır (Henriette FarkasCsuka ve ark., 2013). Atak tedavisine uygun olmayan hastalara sınav dönemleri, mens süreleri, kış ayları, stres altındaki dönemler gibi atak sıklığının arttığı zamanlarda uzun süreli profilaksi uygulanabilir. Bu dönemde hastalara traneksamik asit ve C1 inh'ü verilebilir. Androjenlerden kaçınılmalıdır(Henriette FarkasCsuka ve ark., 2013).

#### **8.4.2.2. Erişkin Erkekler**

Atak tedavisi ile semptomlar gerilemez ise uzun dönem profilaksiye geçilebilir. Bu dönemde androjenler ve C1 inh'leri düzenli olarak kullanılabilir.

#### **8.4.2.3. Gebe ve Emziren Anneler**

Uzun dönem profilakside C1 inh kullanılır. Temin edilemez ise TDP verilebilir(BouilletLonghurst ve ark., 2008).

#### **8.4.3. Uzun Dönem Profilakside Kullanılan Ajanlar**

Attenüe androjenler:

Danazol, stanozol, oxandrolone, tibolone, metiltestesteron dünyada kullanılan androjen preparatları olmasına rağmen dünya genelinde danazol baskın olarak kullanılmaktadır.

Etkinlik: 600 mg/ gün danazol atak sıklığını ciddi ölçüde azaltmaktadır.

Doz: 50-200 mg/gün şeklinde iki şema şeklinde uygulanmaktadır.

Yüksek doz (400- 600 mg/ gün) başlanıp haftalık doz azaltılarak 50 mg/gün veya etkin en düşük doz ile idame tedaviye geçilir.

Yan etki ve kontrendikasyonlar: 200 mg/ gün danazol kullanımı postpubertal kadın ve erkeklerde genelde tolere edilebilmektedir. Yan etki olarak lipit anormallikleri, hipertansiyon, kıllanma artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir (BowenCicardi ve ark., 2010; Marco CicardiCastelli ve ark., 1997). Gebelikte, laktasyon ve prepubertal dönemde kullanımı kontrendikedir.

Takip: Altı ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, tam kan, alp, lipit düzeyleri yılda bir alfa fetoprotein ve batın usg yapılmalıdır (BowenCicardi ve ark., 2010).

C1 inh replasman tedavisi:

Semptomları sık olan ve atak tedavisi ile şikayetleri gerilemeyen hastalara düzenli olarak C1 inh uzun dönem profilakside verilebilir (WaytesRosen ve ark., 1996; B. L. ZurawBusse ve ark., 2010). C1 inh'leri traneksamik asit ve androjenleri tolere edemeyen ya da uygulamak istemeyen hastalara da verilebilir.

Recombinant C1 inh preparatları uzun dönem profilakside uygun değildir.

Doz: 1000 u/ 3-4 gün

Etkinlik: Birçok çalışma uzun dönem profilakside plazma kaynaklı C1 inh kullanımının talep üzerine kullanım ya da ara ara kullanıma göre daha etkin olduğunu göstermiştir(WaytesRosen ve ark., 1996) (B. L. ZurawBusse ve ark., 2010).

Maliyet: 500 u plazma kaynaklı C1 inh'ü 500 euro ile 1700 euro arasında maliyete sahip olup uzun dönem profilaksi bu anlamda sorun oluşturmaktadır.

Yan etki: Ateş, baş ağrısı, anafilaksi, tromboemboli gözlenebilir. Viral bulaş teorik olarak olmasına rağmen bugüne kadar 100 milyon u üzerinde plazma kaynaklı C1 inh'ü uygulanmasına rağmen bulaş gözlenmemiştir (GrönerNowak ve ark., 2012).

Takip: Viral bulaş açısından düzenli takip edilmelidir.

Antifibrinolitikler:

Proteaz inhibitörü olan antifibrinolitikler plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe ederler. Dolaylı olarak C1 inh'de inhibe olur böylelikle HAÖ atakları engellenmiş olur. Bu grupta traneksamik asit kullanılmaktadır. Genellikle androjeni tolere edemeyen hastalar, gebe kadınlar ve çocuklarda kullanılmaktadır.

Avrupa'da uzun yıllardır kullanılan oral formu 2009 yılından itibaren Amerika'da da piyasa çıkmış olup FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından menoraji tedavisinde kullanımına onay verilmiştir.

Doz ve etkinlik: 1-3 gr/ gün ya da 25-75 mg/kg/gün olarak kullanılır.

Yan etki ve kontrendikasyonlar: Baş ağrısı, anal kaşıntı, GİS yan etkileri neden olmaktadır (Henriette FarkasCsuka ve ark., 2013). Yüksek doz kullanımı retinal kanama ve intravenöz tromboza neden olabilir (SnirAxer-Siegel ve ark., 1989).

Takip: Altı ayda bir karaciğer ve böbrek testlerine bakılması ve göz kontrolüne gidilmesi uygundur.

## **8.5. Takip Eden Ataklardan Korunma**

Takip eden ataklardan korunmanın en iyi yolu ataklara neden olan faktörlerden uzak durmaktır. Başlıca etmenler aşağıda özetlenmiştir. Bunlar;

- Yetersiz profilaksi uygulanması
- Atak başlamasına neden olan ajanları kullanma (ACE inh, ARB, östrojen içeren preparatlar)
- Enfeksiyonlar
- Travma (fiziksel, emosyonel), iyatrojenik travmalar (cerrahi, diş çekimi...)
- Stres, menstruasyon, narkotik bağımlılığı

## **8.6. HAÖ'de Genel Korunma**

Sürekli ve sık olarak ya da ağır ataklar geçiren hastalara uzun dönem profilaksi uygulanması hastaların hayat kalitesini artırmaktadır.

HAÖ'de genel korunma; eğitim, aile bireylerinin taranması, tetikleyici ajanların tanımlanması ve bu ajanlardan kaçınılması, atak yönetiminin planlanması, temel laboratuvar parametrelerinin takip edilmesi, hastaların aşılması ve kontrasepsiyon gibi konuları içermektedir.

### **8.6.1. Eğitim**

Yeni tanı konulan hastalara; atak yönetimi, uzun ve kısa dönem profilaksi yönetimi, evde kendi kendine ilaç uygulayabilme eğitimi verilmesi ve aile fertlerinin HAÖ atak ve tedavi yönetimi açısından bilgilendirilmesi önemlidir.

### **8.6.2. Aile Fertlerinin Taranması**

Otozomal dominant kalıtıma sahip olan bu hastalık aile geçişli olmasına rağmen hastaların %25'inde yeni mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Genetik tarama sonucu genetik bozukluğu olan hastaların bir kısmında hastalık gözlenmez iken genetik olarak sağlam olan bireylerde hastalık gözlenebilir. Bu yüzden genetik tarama genellikle önerilmez (BorkHardt ve ark., 2012).

### **8.6.3. Tetikleyicilerden Kaçınma**

Atakları artırması muhtemel olan östrojen preparatları, ACE inh'leri ve ARB gibi ilaçlardan uzak durulmalıdır. Diş enfeksiyonlarına hızlıca müdahale edilmelidir. Yüz ve üst solunum yoluna yönelik travmalardan kaçınılmalıdır.

### **8.6.4. Akut Atak Yönetiminin Planlanması**

Hastalara, hastalıkları hakkında bilgi içeren bileklik ve kolye verilmelidir. Hastaların yanlarında hasta ve hastalık bilgilerini içeren matbu evrak bulundurmaları sağlanmalıdır.

### **8.6.5. Temel Laboratuvar Parametrelerinin Takibi**

Hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, viral bulaş açısından serolojik, viral parametreleri ve kadın hastalarda gebelik testleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

### **8.6.6. Aşılama**

Hastalar HBV virüsüne karşı aşılanmalıdır.

### **8.6.7. Jinekolojik ve Obstetrik Korunma**

Kontrasepsiyon amaçlı ilaç kullanılacak ise progesteron preparatları ve rahim içi araç tercih edilmelidir. Gebelik döneminde atak sıklığını ve paternini öngörmek zordur, ancak genellikle abdominal atak sıklığı artmaktadır (T. CraigPürsün ve ark., 2015).

## 9. MATERYAL VE METOD

### 9.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu belirlenirken öncelikle HAÖ olguları ile sıklıkla karşılaşma ihtimali olan hekimler (İç Hastalıkları, Acil Tıp, Aile Hekimleri) hedeflendi. Hekimlerin Türkiye'nin birden fazla coğrafi bölgesinden olabilmelerini sağlamak amacıyla yüksek katılımlı bir iç hastalıkları kongresi katılımcıları çalışmaya dahil edildi. Ayrıca hastalığın sık görüldüğü bir bölge olması nedeniyle Konya ili sınırları içerisindeki hastane ve aile sağlığı merkezlerindeki hekimler de katılımcı kapsamına alındı.

### 9.2. Çalışma Protokolü

Katılımcılardan çalışmanın amacını ve içeriğini tanımlayan yazılı onam alındıktan sonra;

HAÖ tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmaya özel olarak hazırlanmış bir anketin doldurulması planlandı.

1-Anketin ilk soruları ile hekimlerin meslek süreleri, uzmanlık alanları, akademik dereceleri, çalışmakta oldukları kurumlar gibi verilere ulaşılmaması hedeflendi.

2-‘Hereditör Anjioödem hastalığını biliyor musunuz?’ sorusu ile hekimlerin hastalığı bilip bilmedikleri sorgulandı.

3-HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin hastalığın genetik geçişi, patofizyolojisi, klinik bulguları, tanıda kullanılan laboratuvar parametreleri ve bu parametrelerin ülkemizdeki kullanım sıklığı ile ulaşılabilirliği hakkında sorulardan oluşan bölümü doldurması planlandı. Bu bölümde ayrıca hastalığın tedavi edilebilirliği ve tedavide kullanılan ajanlar ile ayırıcı tanısını sorgulayan ve hekimlerin meslek hayatlarında HAÖ hastaları ile karşılaşma durumları ve takip tecrübelerini içeren sorular da yer almıştır.

Bu sorular neticesinde HAÖ hastalığının hekimler arasında gerçek anlamda ne kadar bilindiği verisine ulaşılmaması planlandı. Bu çalışmada kullanılan anket tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Hekimlerin HAÖ Hastalığı Hakkında Farkındalık Düzeylerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Örnek Anket Formu

**Araştırmanın açık adı:**

Hekimlerin “Hereditör Anjioödem” hastalığı hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi

**Araştırmanın Yürütücüsü:**

Dr. Mehmet BARAN, NEÜ Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Araştırma Görevlisi

Tlf: 0532487 66 80

**Tez Danışmanı:**

Prof.Dr. A. Zafer ÇALIŞKANER

NEÜ Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD

Tlf: 0535 947 99 49

**BİLGİLENDİRME**

Sayın Meslektaşım, Değerli Hocam

Anket çalışmamızı değerlendirmeyi kabul ettiğiniz için teşekkür ederim.

Anketin amacı “Hereditör Anjioödem” hastalığı hakkında hekimlerin farkındalık düzeyini belirlemeye yönelik bir uzmanlık öğrencisi tezine veri sağlamaktır. Anket formu yaklaşık 5 dakikanızı alacaktır.

Çalışma gönüllülük prensibine göre yürütülecektir. Gönüllü olarak katılabileceğiniz gibi reddetme kararı; katıldığınız çalışmadan istediğiniz zaman ayrılma kararı tamamen size ait olacaktır. Çalışmaya katılan hekimlerin maddi yükümlülüğü olmayacaktır. Anlaşılmayan konular ve/veya sorular ile ilgili bilgilendirme, çalışma sorumlusu Dr. Mehmet BARAN (0532487 66 80) tarafından yapılacaktır. Ayrıca araştırmanın seyri ve sonuçları hakkında bilgi isteklerinize de cevap verilecektir. Anket kapsamında kimlik bilgileri istenmemektedir. Elde edilecek veriler bir bütün olarak değerlendirilecek, tek anket örnekleme ve değerlendirmeleri çalışma sonuçlarında yer almayacaktır.

**ONAM**

“Hekimlerin Hereditör Anjioödem- hastalığı hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi” isimli araştırma ve anket hakkında yazılı olarak bilgilendirildim. Anlaşılmayan konuları çalışmadan sorumlu hekime sordum, sorularıma yeterli ve anlaşılır tarzda cevaplar aldım.

Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

ADI SOYAD	İMZA	TARİH

**Mezuniyet sonrası meslek yılınız**

Lütfen belirtiniz: . . . . . yıl

**Uzmanlık alanınız:**

Lütfen belirtiniz: . . . . .

**Akademik dereceniz:**

Pratisyen

Uzmanlık Öğrencisi (Araştırma görevlisi)

Uzman

Yardımcı Doçent

Doçent

Profesör

**Çalışmakta olduğunuz sağlık kurumu:**

Aile sağlık merkezi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Devlet Hastanesi

Üniversite Hastanesi

Özel Hastane

Muayenehane

**HEREDİTER ANJİOÖDEM (C1 ESTERAZ İNHİBİTÖR EKSİKLİĞİ)  
HASTALIĞINI BİLİYOR MUSUNUZ?**

EVET

HAYIR

*Cevabınız “HAYIR” ise anketiniz tamamlanmıştır. Katkılarınız için teşekkür ederiz.*

*Cevabınız “EVET” ise lütfen sonraki 13 soru ile devam ediniz.*

**1- Hereditör anjioödem genetik geçiş paterni;**

Otozomal dominanttır

Otozomal resesiftir

X ‘e bağlı geçişlidir

Genetik geçişi yoktur

**2- Herediter anjioödem klinik bulgularından sorumlu olan mediatör BRADİKİNİN dir**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**3- Herediter anjioödem tanısında, C4 (kompleman 4) düzeyi tarama testidir.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**4- Herediter anjioödem tanısında C1q düzeyi tarama testidir.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**5- Herediter anjioödem tanısında kullanılan “C1 inhibitör düzevi” tetkiki ülkemizde birçok merkezde yapılabilmektedir.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**6-Tip II Herediter anjioödem ayırıcı tanısında kullanılan “C1 inhibitör aktivitesi” tetkiki ülkemizde sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**7- Ülkemizde Herediter anjioödem konusunda uzmanlaşmış hekimler ve merkezler vardır.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**8- Herediter anjioödeminküratif tedavisi yoktur (HSCT dahil).**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**9- Herediter anjioödem akut ataklarında İV antihistaminler ve İM adrenalin faydalı olmaktadır.**

- Katılıyorum  Fikrim Yok  Katılmıyorum

**10- Herediter anjioödem atak tedavisinde kullanılan tedavi ajanları (birden fazla işaretleyebilirsiniz);**

İnsan C1 inhibitör konsantresi

Taze donmuş plazma

Danazol

icatibant

Ecallantide

Diğer (lütfen belirtiniz):

.....

**11. Herediter anjioödem ayırıcı tanısında düşündüğünüz hastalıklar;**

Lütfen belirtiniz:

.....  
.....

**12. Bugüne kadar hiç herediter anjioödem hastanız oldu mu?**

Evet ( lütfen sayı belirtiniz . . . . . )

Hayır

**(Evet ise) Bu hastalar;**

Tanısı başka yerde konmuş takipte hastalardı

Tanısı benim tarafımdan konmuş olan hastalardı

Heriki gruptan da hastam oldu

**13- Herediter anjioödem tanısı koyduğunuz/ ön tanıda düşündüğünüz hastaları hangi uzmanlık alanı hekime yönlendirmeyi tercih edersiniz?**

Yönlendirmiyorum, kendim takip ediyorum

İç Hastalıkları

İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları

Dermatoloji (Deri ve Zührevi Hastalıklar)

Romatoloji

Diğer (lütfen belirtiniz):

.....

Vakit ayırdığınız için tekrar teşekkür ederim.

**9.3. İstatistiksel Metod**

Anket formlarından elde edilen verilerin kayıt ve istatistiksel analizi için SPSS.16 programı kullanıldı. Genel olarak “descriptive” metod kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılırken ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

#### **9.4. Etik Kurul Onayı**

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının kararı ile başlanmıştır. (28.11.2014/14567952/900/576).

## 10. BULGULAR

Çalışmaya katılmayı kabul eden 1250 hekime anket formları dağıtıldı. Geri dönen 566 anket formundan, verilerinde eksik olmayan 527 anket formu istatistiksel değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya katılan hekimlerin mezuniyet sonrası ortalama çalışma süreleri  $9.9 \pm 8.8$  yıl olarak bulundu (en az 1 yıl, en fazla 54 yıl).

Çalışmaya katılan hekimlerin branşları; 311 (%59) iç hastalıkları, 66 pratisyen (%12.5), 33 aile hekimi (%6.3), 20 acil tıp (%3.8), 14 kardiyoloji (%2.7) ve 83 diğer branşlar (%15.7) idi.

Çalışmaya katılan hekimlerin 278'i (%52.8) uzman, 169'u (%32.1) araştırma görevlisi, 66'sı (%12.5) pratisyen, 10'u (%1.9) yardımcı doçent, 4'ü (% 0.8) doçentlik kadrosunda bulunmaktaydı.

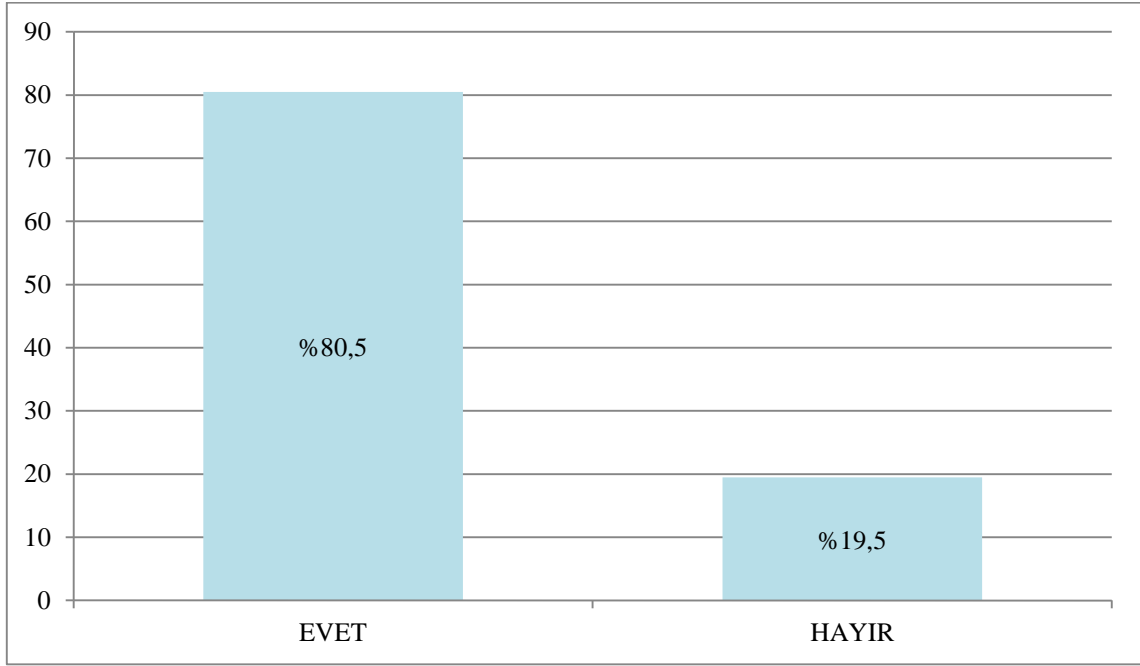
Çalışma katılımcılarından İç Hastalıkları, Allerji-İmmünoloji, Romatoloji, Acil Hekimliği ve Dermatoloji bölümlerinde görev yapan hekimler HAÖ hastalığının farkındalığının belirlenmesi açısından önemli kabul edildi. Bu açıdan 336 (%63.7) hekimin branşı "HAE önemli" olarak kabul edildi. Çalışmaya katılan hekimlerin 180'i (%34.2) devlet hastanelerinde, 165'i (%31.3) üniversite hastanelerinde, 107'si (%20.3) eğitim ve araştırma hastanelerinde, 48'i (%9.1) özel hastanelerde ve 27'si (%5.1) aile sağlığı merkezlerinde görev yapmaktaydı (Tablo 3).

Çalışmaya katılan hekimlerin 424'ü (%80.5) HAÖ hastalığını bildiğini, 103'ü (%19.5) bilmediğini ifade etti (Şekil 2).

**Tablo 3.** Çalışmaya Katılan Bütün Hekimlerin Demografik Bilgileri

Hekim Branşları	N	%
İç Hastalıkları	311	59
Pratisyen	66	12.5
Aile Hekimliği	33	6.3
Acil Tıp	20	3.8
Kardiyoloji	14	2.7
Diğer	83	15.7
Hekim Kurumları		
Devlet Hastanesi	180	34.2
Üniversite Hastanesi	165	31.3
EAH	107	20.3
Özel Hastane	48	9.1
ASM	27	5.1
Hekim Akademik Düzey		
Uzman	278	52.8
Araştırma Görevlisi	169	32.1
Pratisyen	66	12.5
Yrd. Doç.	10	1.9
Doçent	4	0.8

**Tablo 4.** HAÖ Hastalığının Bilinirliği Sorusuna Verilen Cevaplar



### 10.1. HAÖ Hastalığını Bilmediğini İfade Eden Hekimlerin Değerlendirilmesi

HAÖ hastalığını bilmediğini ifade eden hekimlerin ortalama mesleki süreleri  $14.7 \pm 10.5$  yıldır (min. 1 yıl, maks. 54 yıl).

HAÖ hastalığını bilmediğini ifade eden hekimlerin 49'u (%47.6) iç hastalıkları bölümünde, 12'si (%11.7) pratisyen, 9'u (%8.7) aile hekimliği, 7'si (%6.8) kardiyoloji ve 26'si (%25.2) diğer bölümlerde görev yapmaktaydı.

HAÖ hastalığını bilmediğini ifade eden hekimlerin 50'si (%48.5) HAÖ açısından önemli (iç hastalıkları, allerji immünoloji, romatoloji, cildiye ve acil hekimliği) gruptandı.

HAÖ hastalığını bilmediğini ifade eden hekimlerin 68'i (%66) uzman, 19'u (%18.4) araştırma görevlisi, 12'si (%11.7) pratisyen, 3'ü (%2.9) doçent ve 1'i (%1) yardımcı doçent statüsündeydi.

HAÖ hastalığını bilmediğini ifade eden hekimlerin 44'ü (% 42.7) devlet hastanesinde, 19'u (%18.4) üniversite hastanesinde, 16'sı (%15.5) özel hastanede, 13'ü (%12.6) aile sağlığı merkezinde ve 11'i (%10.7) eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapmaktaydı (Tablo 5).

**Tablo 5.** HAÖ Hastalığını Bilmediğini İfade Eden Hekimlerin Demografik Bilgileri

Hekim Branşları	N	%
İç Hastalıkları	49	47.6
Pratisyen	12	11.7
Aile Hekimliği	9	8.7
Kardiyoloji	7	6.8
Diğer	26	25.2
Hekim Kurumları		
Devlet Hastanesi	44	42.7
Üniversite Hastanesi	19	18.4
EAH	11	10.7
Özel Hastane	16	15.5
ASM	13	12.6
Hekim Akademik Düzeyleri		
Uzman	68	66
Araştırma Görevlisi	19	18.4
Pratisyen	12	11.7
Yrd. Doç.	1	1
Doçent	3	2.9

## 10.2. HAÖ Hastalığını Bildiğini İfade Eden Hekimlerin Değerlendirilmesi

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin ortalama mezuniyet sonrası meslek yılları  $8.7 \pm 7.9$  yıldır (en az 1 yıl, en fazla 40 yıl).

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin 262'si (%61.8) iç hastalıkları, 53'ü (%12.5) pratisyen hekim, 25'i (%5.9) aile hekimliği, 19'u (%4.5) acil tıp bölümünde görev yapmaktaydı.

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin 286'sı (%67.4) HAÖ açısından önemli branşlar içerisinde, 138'i (%32.5) ise bu branşlar dışında görev yapmaktaydı.

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin 210'u (%49.5) uzman, 150'si (%35.4) araştırma görevlisi, 54'ü (%12.7) pratisyen hekim, 9'u (% 2.1) yardımcı doçent statüsüne sahipti.

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin 146'sı (%34.4) üniversite hastanesi, 136'sı (%32.1) devlet hastanesinde, 96'sı (%22.6) eğitim ve araştırma hastanesinde, 32'si (% 7.5) özel hastanede görev yapmaktaydı (Tablo 5).

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; 'HAÖ genetik geçiş paterni' sorusuna 170'i (%40.1) otozomal dominant yanıtı vermiş olup soruyu doğru cevaplamıştır. Hekimlerden 195'i (%46) ise soruyu yanlış cevaplamıştır. Hekimlerden 59'u (%13.9) ise soruyu yanıtlamamıştır (Tablo 7).

**Tablo 6.** HAÖ Hastalığını Bildiğini İfade Eden Hekimlerin Demografik Bilgileri

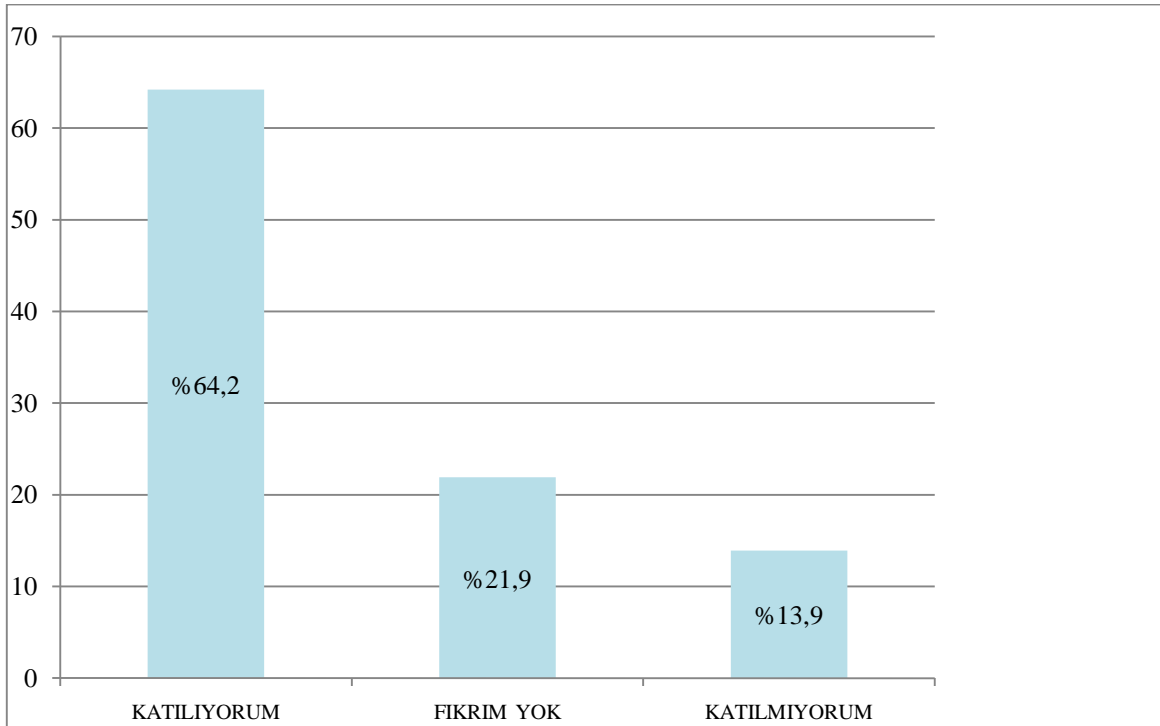
Hekim Branşları	n	%
İç Hastalıkları	262	61.8
Pratisyen	53	12.5
Aile Hekimliği	25	5.9
Acil Tıp	19	4.5
Diğer	65	15.3
Hekim Kurumları		
Devlet Hastanesi	146	34.4
Üniversite Hastanesi	136	32.1
EAH	96	22.6
Özel Hastane	32	7.5
Hekim Akademik Düzeyleri		
Uzman	210	49.5
Araştırma Görevlisi	150	35.4
Pratisyen	54	12.7
Yrd. Doç.	9	2.1
Doçent	1	0.1

**Tablo 7.** HAÖ Genetik Geçiş Paterni Sorusuna Verilen Cevaplar

	n	%
Otozomal Dominant	170	40.1
Otozomal Resesif	170	40.1
Cevap Vermeyenler	59	13.9
X' e Bağlı Geçişli	18	4.2
Genetik Geçiş Yok	7	1.7

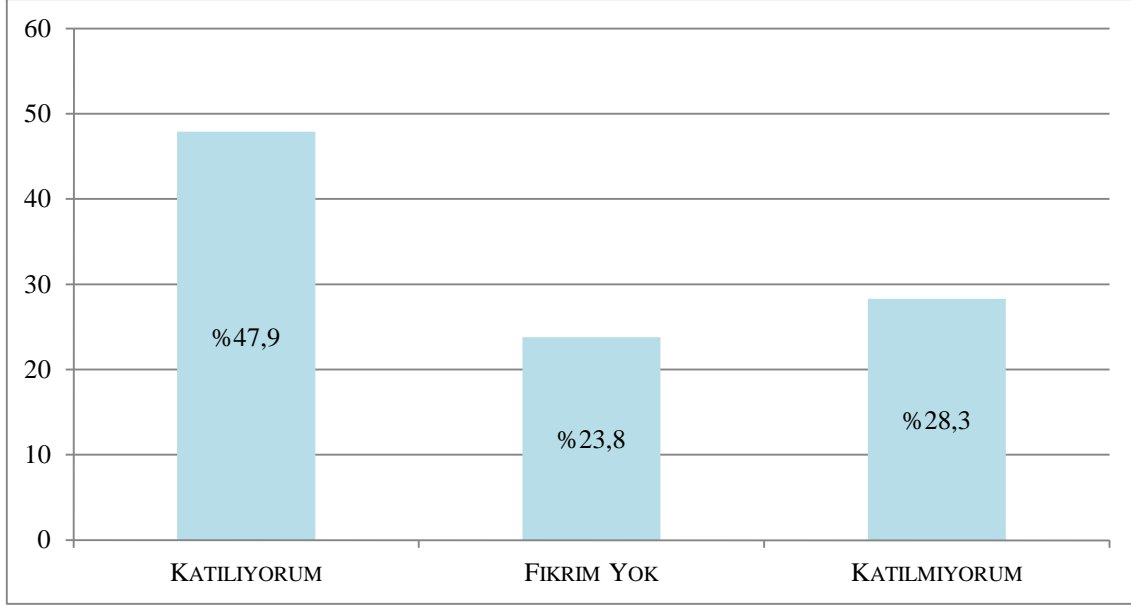
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerden 'HAÖ de sorumlu mediatör bradikinindir' sorusuna 272'si (%64.2) katılıyorum cevabı vermiş olup soruyu doğru yanıtlamıştır. Hekimlerden 93'ü (%21.9) soruyu yanıtlamamış ve 59'u (%13.9) ise katılmıyorum cevabı vermiş olup soruyu yanlış yanıtlamışlardır (Tablo 8).

**Tablo 8.** HAÖ de Sorumlu Mediatör Bradikinindir Sorusuna Verilen Cevaplar



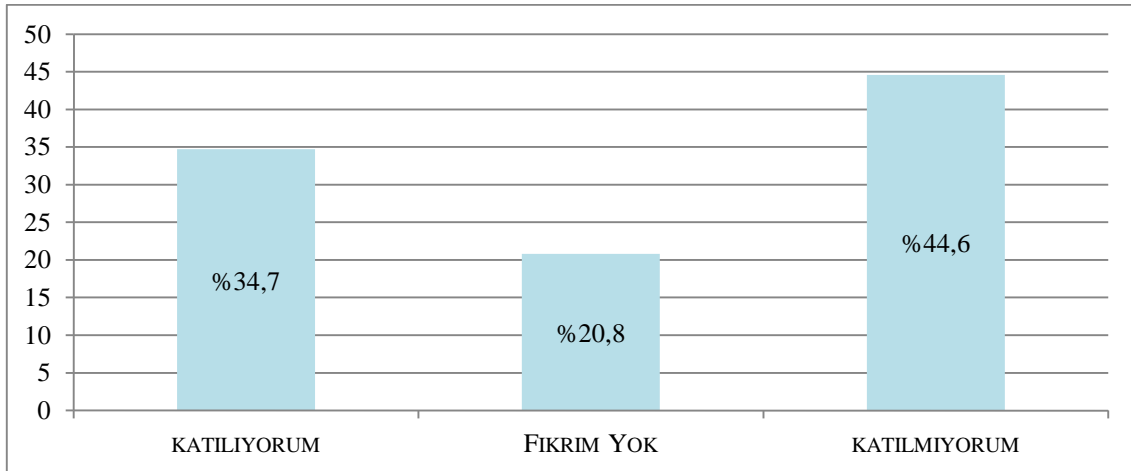
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin ‘HAÖ de C4 tarama testidir’ sorusuna 203’ü (%47.9) katılıyorum yanıtını vermiş olup doğru cevaplamıştır. Hekimlerden 101’i (%23.8) ise fikirlerinin olmadığını beyan etmişlerdir. Yüz yirmisi (%28.3) ise katılmıyorum yanıtı ile soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 9).

**Tablo 9.** HAÖ de C4 Tarama Testidir Sorusuna Verilen Cevaplar



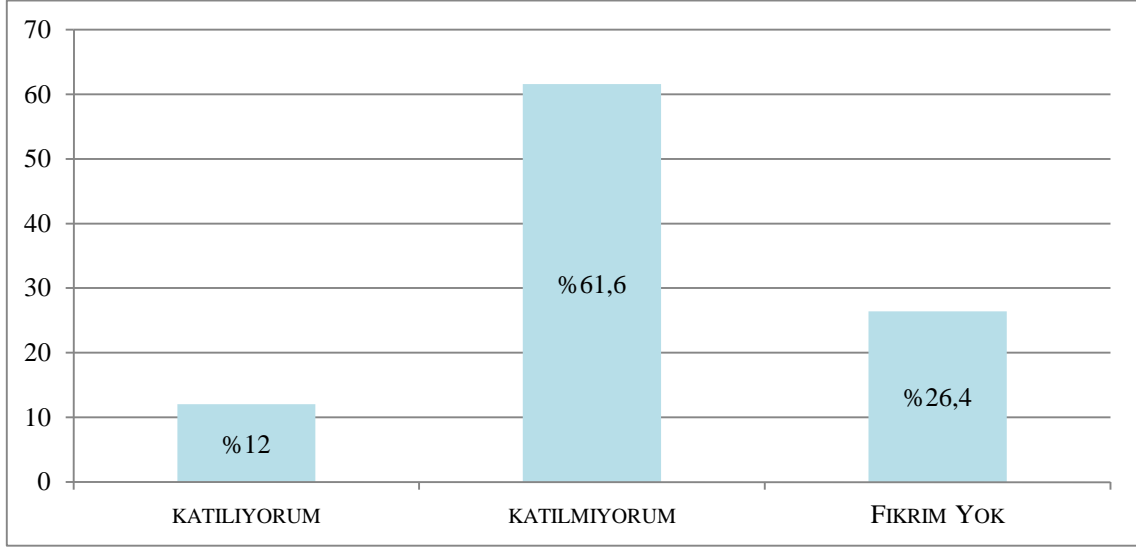
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; ‘C1q tarama testidir’ sorusuna 147’si (%34.7) katılmıyorum yanıtı vermiş olup doğru yanıtlamıştır. Hekimlerden 88’i (%20.8) fikir beyan etmemiş olup, 189’u (%44.6) katılıyorum yanıtı vermiş ve soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** HAÖ de C1q Tarama Testidir Sorusuna Verilen Cevaplar



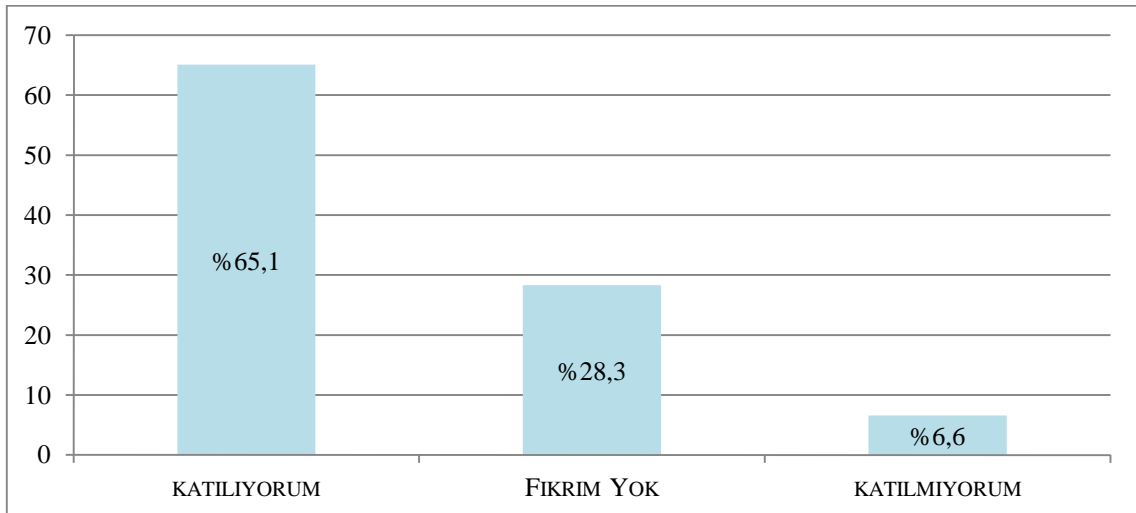
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; ‘C1 inhibitör düzeyi tetkiki birçok merkezde yapılmaktadır’ sorusuna 261’i (% 61.6) katılmıyorum yanıtı vermiş olup soruyu doğru yanıtlamışlardır. Hekimlerden 112’si (%26.4) fikir beyan etmemiştir. Hekimlerin 51’i (% 12) katılıyorum yanıtı verip soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 11).

**Tablo 11.** C1 İn h Düzeyi Tetkiki Birçok Merkezde Yapılmaktadır Sorusuna Verilen Cevaplar



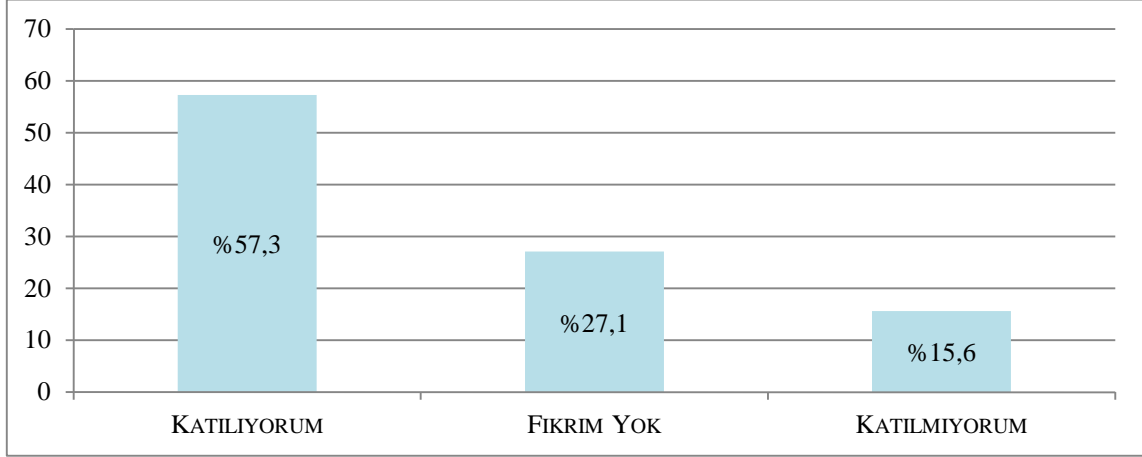
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; ‘C1 inhibitör aktivitesi sınırlı sayıda merkezde yapılmaktadır’ sorusuna 276’sı (% 65.1) katılıyorum yanıtı vermiş olup soruyu doğru cevaplamışlardır. Hekimlerden 120’si (%28.3) fikir beyan etmemiştir. Yirmi sekizi (%6.6) katılmıyorum yanıtı vermiş olup soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 12).

**Tablo 12.** C1 İn h Aktivitesi Tetkiki Sınırlı Sayıda Merkezde Yapılmaktadır Sorusuna Verilen Cevap



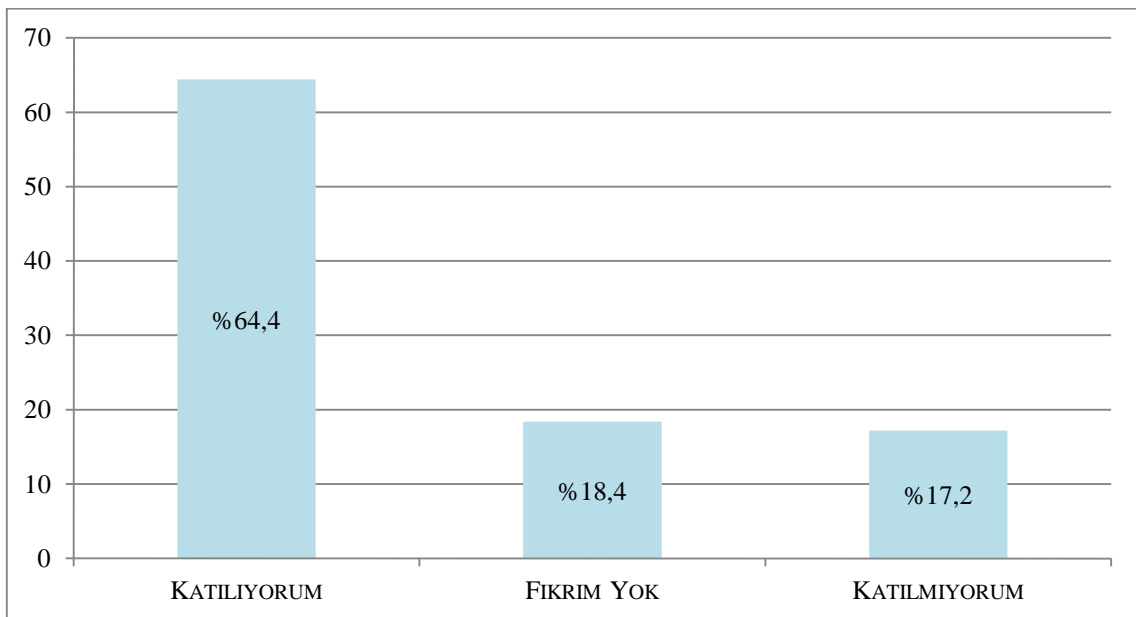
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin: ‘Ülkemizde HAÖ konusunda uzmanlaşmış hekim ve merkezler vardır’ sorusuna 243’ü ( %57.3) katılıyorum yanıtı vermiş olup soruyu doğru cevaplamışlardır. Hekimlerden 115’i (%27.1) fikir beyan etmemiştir. Altmış altısı (% 15.6) katılmıyorum yanıtı vermiş ve soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** HAÖ Konusunda Uzmanlaşmış Hekim ve Merkezler Vardır Sorusuna Verilen Cevaplar



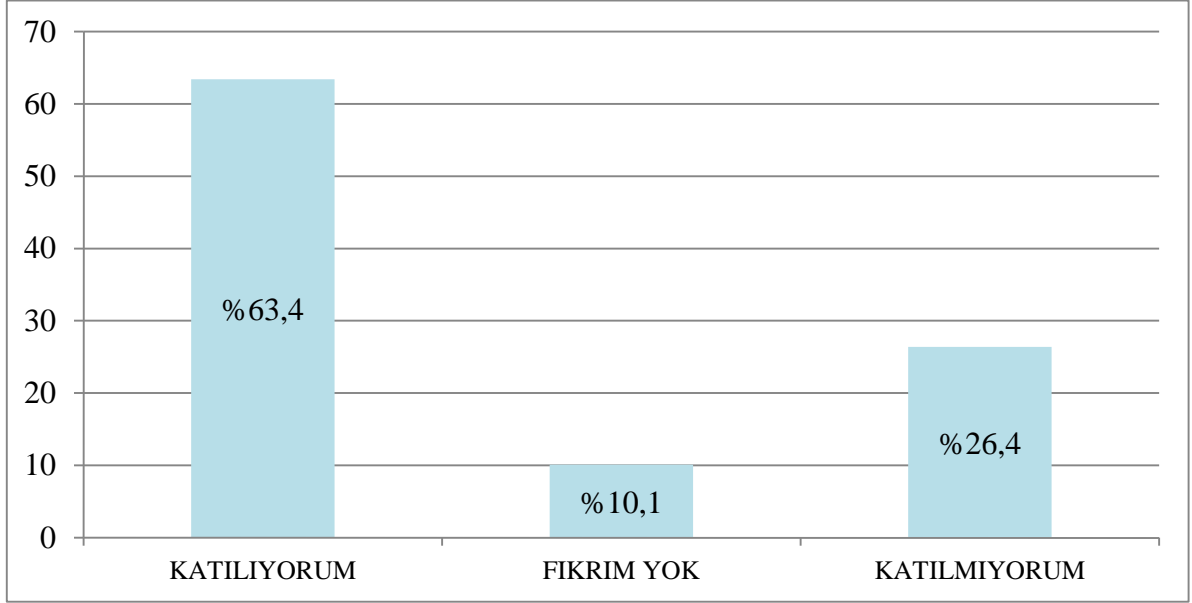
HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin ‘HAÖ küratif tedavisi yoktur’ sorusuna 273’ü (% 64.4) katılıyorum cevabı vermiş olup soruyu doğru yanıtlamışlardır. Yetmiş sekizi (%18.4) fikir beyan etmemiştir. Yetmiş üçü (%17.2) katılmıyorum cevabı vermiş olup soruyu yanlış cevaplamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** HAÖ’in Küratif Tedavisi Yoktur Sorusuna Verilen Cevaplar



HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; ‘HAÖ atak tedavisinde adrenalin ve antihistaminler faydalıdır’ sorusuna 269’u (% 63.4) katılıyorum yanıtı vermiş olup soruyu yanlış cevaplamışlardır. Hekimlerden 43’ü (% 10.1) fikir beyan etmemiştir. Yüz on ikisi (%26.4) katılmıyorum yanıtı vermiş olup soruyu doğru cevaplamışlardır (Tablo 15).

**Tablo 15.** HAÖ Atak Tedavisinde Adrenalin ve Antihistaminler Faydalıdır Sorusuna Verilen Cevaplar



HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlere HAÖ tedavisinde kullanılan tedavi ajanları (C1 inh konsantresi, TDP, danazol, icatibant, ecallantide,) listelenmiş olup hangilerinin atak tedavisinde kullanıldığını belirtmeleri istenmiştir. Hekimlerin 124’ü (%29.2) sadece C1 inh konsantresi kullandığını ifade etmiştir, hekimlerden 359’u (%84) C1 inh konsantresi yanında diğer ajanlardan bazılarını da işaretleyerek, C1 inh konsantresi ile kombine cevaplar vermişlerdir. Hekimlerin 8’i (%1.9) ise C1 inh konsantresi, TDP, icatibant, ecallantide kombinasyonu cevabını vermiş olup soruyu doğru yanıtlamıştır (Tablo 16).

**Tablo 16.** HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Ajanlar Sorusuna Verilen Cevaplar

	n	%
C1 İn h Konsantresi	124	29.2
C1 İn h Konsantresi ile Birlikte Kombinasyonlar	359	84
C1 İn h Konsantresi +TDP+İcatibant+Ecallantide	8	1.9

Bu sorunun devamında, bu seçeneklerin dışında kullanılmakta olan ajanları diğerleri bölümüne yazmaları istenmiştir. Bu soruya hekimlerden 403'ü (% 95) yanıt vermemiş olup, 12'si (%2.9) steroid, adrenalin, antihistamin gibi ajanlar ve kombinasyonları, 5'i (%1.2) heparin, 1'i (%0.2) omalizumab (IgE'ye spesifik bağlanan monoklonal antikor), 2'si (%0.5) antifibrinolitik ve 1'i (%0.2) IVIG (intravenöz immünglobulin) yanıtını vermiştir (Tablo 17).

**Tablo 17.** HAÖ Atak Tedavisinde Kullanılan Diğer Ajanlar Sorusuna Verilen Cevaplar

	n	%
Cevap Vermeyenler	403	95
Steroid, Adrenalin Antihistamin Kombinasyonları	12	2.9
Heparin	5	1.2
Antifibrinolitikler	2	0.5
Omalizumab	1	0.2
IVIG	1	0.2

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin; 'Bugüne kadar hiç HAÖ hastanız oldu mu?' sorusuna 325'i (%76.7) hayır, 99'u (%23.3) evet yanıtını verdi. Bu soruya evet yanıtı veren hekimlerin, hastalarının tanı konulma yeri ile ilgili soruya 54'ü (%54.3) tanısının başka yerde konulduğu, 19'u (%19.2) tanısını kendisinin koyduğunu ve 26'sı (%26.3) her iki gruptan da hastalarının olduğunu ifade etti (Tablo 18).

**Tablo 18.** HAÖ Hastalarının Tanı Konulma Yeri sorusuna verilen cevaplar

	n	%
Tanısı Başka Yerde konulmuş	54	54.3
Tanısını Kendisi Koymuş	19	19.2
Her İki Gruptan da Hastası Olmuş	26	26.3

## 11. TARTIŞMA

HAÖ; nadir görülen otozomal dominant kalıtım gösteren prevelansı ortalama 1/10.000-1/50.000 kişi olan kompleman sistemindeki serin proteazlardan C1 inh esteraz eksikliğine ya da fonksiyonundaki kayba bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Doku altında şişliklerle karakterizedir. GİS'te anjioödeme bağlı karın ağrısı, ciltte şişlikler ve ölümcül larinks ödemi olabilir (BorkMeng ve ark., 2006; Bruce L Zuraw, 2008).

Tanıda gecikmenin 10 yıldan fazla olduğu bu nadir hastalıkta, hekimlerin farkındalık düzeyini araştırdığımız çalışmada 1250 hekime anket dağıtılmış olup hekimlerin %42'si ankete yanıt vermiştir. ABD'de Marc A. ve arkadaşlarının yaptığı 6750 hekime elektronik posta ile gönderilen ankete hekimlerin %3'ü yanıt vermiştir. Yaptığımız çalışmada katılım oranının yüksek olmasının nedeni hekimlerle yüz yüze görüşülerek anket doldurulması olabilir. Diğer çalışmada ise anketler internet üzerinden gönderilmiş olup anket dolduran hekimler küçük bir ücret ile ödüllendirilmiştir (RiedlBanerji ve ark., 2015).

Çalışmamızda hekimlere HAÖ hastalığını bilip bilmedikleri sorulduğunda hekimlerin %19.5'i bilmediğini ifade edip çalışmaya devam etmediler. Hekimlerin %80.5'i ise HAÖ hastalığını bildiklerini ifade ettikleri için çalışmamızın en önemli kısmı olan gerçek anlamda HAÖ hastalığı hakkında ne kadar bilgi sahibi oldukları ve bu hastalık hakkındaki farkındalık düzeyleri sorgulandı. Hekimlere hastalığın tanısı, klinik bulguları, atak tedavisinde kullanılan ilaçlar, Türkiye'de bu hastalığın takip ve tedavisini yapan merkezler olup olmadığı, hastalığın tanı, tarama ve ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar parametreleri ile ilgili hekimlerin farkındalık düzeylerini ölçmeye yönelik sorular soruldu.

Çalışmamızda hekimler HAÖ hastalığı açısından önemli ve önemsiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Önemli kısmı acil tıp, allerji immünoloji, romatoloji, iç hastalıkları ve cildiye bölümünde görev yapmakta olan hekimler oluşturmaktaydı ve çalışmaya katılan hekimlerin %63.7'si bu gruptandı. . HAÖ hastalığının farkındalığı açısından önemsiz olan kısma ise diğer bölüm çalışanları ve pratisyen hekimler dahil edildi. Bu ayrımın nedenini şu şekilde özetleyebiliriz.

Bu hastalar ile sık olmasa bile en ciddi şekilde acil hekimleri karşılaşmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısının hayatlarının bir döneminde larinks ödemi geçirdiğini düşünürsek ve hastalarda antihistamin ve adrenaline yanıt vermeyen ölümcül asfiktik larinks ödemi gelişebileceğinden acil servislerde bu hastalığın tanısının, atak yönetiminin bilinmesinin ne kadar önemli olduğunun farkına varırız. Ayrıca tanı konulmadaki geçen zaman günümüzde dahi 10 yılı aşmaktadır. Bu nedenle birçok hasta tanı konulamadan

farklı klinikler ve HAÖ ile ilgili branşlar dışındaki hekimler tarafından takip ve tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu durum hekim ve hasta açısından birçok soruna neden olmaktadır. Yanlış tanı ve gereksiz pahalı tedavi protokolleri ülke ekonomisi açısından büyük külfetlere neden olmaktadır. Günlük pratikte, bu tür hastalar genelde iç hastalıkları polikliniklerine ürtiker benzeri şişlikler, irritabil barsak hastalığına benzer yakınmalar ile başvurmaktadır. Hastaların bir kısmının akut batın nedeniyle opere edildiğini literatür taramalarımızda görmekteyiz. Bu yüzden HAÖ hastalığının farkındalığının bilinmesi açısından hekimler iki gruba ayrıldı. Temennimiz ilerleyen yıllarda HAÖ hastalığının tıp eğitimindeki çekirdek programlarda daha kapsamlı anlatımının sağlanmasıdır. Kongrelerde, asistan eğitim programlarında, konferanslarda HAÖ hastalığına daha fazla yer ayrılmalıdır. Ülkemizdeki acil servis yönetmeliğinde yapılan son düzenlemeler ile acil hekimlerine C1 inh uygulama hakkı verilmiştir. Bununla birlikte C1 inh'ün nasıl, ne zaman, ne dozda uygulanması gerektiği konusunda yeterli eğitim, görsel matbu ve kurum içi pratik uygulama eğitimleri verilmelidir. İmmünoloji ve allerji hastalıkları uzmanlarını düşünürsek; HAÖ'in genetik geçişli ve ataklar şeklinde seyreden bir hastalık olması nedeniyle bu uzmanlara hastalığının tanısı, tedavisi, hasta eğitimi, toplum taraması ve diğer hekimlerin bilinçlendirilmesi gibi konularda büyük görevler düşmektedir.

Çalışmaya genel anlamda baktığımızda hekimlerin %20'si HAÖ hastalığını bilmediğini ifade etmektedirler. Dahası bu %20'lik grubun %48.5'inin HAÖ hastalığı açısından yukarıda belirttiğimiz önemli gruptan olmasıdır. Bu durum HAÖ hastalığına sahip bireylerin sık sık acil servis ve iç hastalıkları polikliniklerinin kapısını çalmasına rağmen günümüzde hastalığın tanı konulabilmesi için geçen sürenin hala 10 yılın üzerinde olmasının ve hastaların bir kısmının tanı konulamadan kaybedilmesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda bu farkındalık düzeyini belirlemek ve artırabilmek için iç hastalıkları kongresine katılan hekimlere, hastalığın sık gözlemlendiği Konya ili ve çevresindeki sağlık kuruluşlarında görev yapan hekimlere yönelik HAÖ ile ilgili anket çalışması yapıldı. Çalışma sonrası hekimlere HAÖ hastalığı hakkında bilgi verildi.

Çalışmamıza katılan hekimlerin %80.5'i HAÖ hastalığını bildiğini ifade etti. Bu oranın yüksek olmasının nedeni hekim yetiştirmede kullanılan çekirdek eğitim programı kapsamında HAÖ hastalığı, kompleman sistemi ve bu sistemdeki mediatörlerden bahsedilmesi olabilir. Ayrıca tıpta uzmanlık sınavında bu konuda birçok soru çıkmaktadır. Türkiye'deki hekimlerin büyük kısmının bu sınava meslek hayatları boyunca en az bir kez girdiklerini düşünürsek, HAÖ hastalığı hakkında herkesin az da olsa bir takım bilgiye sahip olmasının muhtemel olduğu ortaya çıkmaktadır. Fakat çalışmamızın ilerleyen

bölümlerinde de göreceğimiz üzere hekimlerin HAÖ hastalığının tanısı, tedavisi, atak yönetimi gibi konularda yeteri kadar bilgiye sahip olmadıkları, sorulara verilen cevaplardan anlaşılmaktadır. Bu sorulardan ilerleyen paragraflarda ayrıntılı olarak bahsedeceğiz.

HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin ortalama meslek süreleri 9 yıl ve HAÖ bilmediğini ifade eden hekimlerin ortalama meslek süreleri 14 yıldır. Buradaki çarpıcı nokta ise artan meslek yılına ters oranla farkındalığın azalmış olmasıdır. Bunun nedeni daha önceki yıllara ait hekim yetiştirmede kullanılan çekirdek eğitim programlarında HAÖ hastalığına yeteri kadar değinilmemiş olması olabilir. Ayrıca geçen yılların ve tekrar edilmeyen bilgilerin zihinlerden kaybolmasının da farkındalığı azalttığı söylenebilir.

Çalışmaya katılan doçentlik kadrosundaki hekimlerden %75'inin hastalığı bilmiyor olması; tıp alanında spesifitenin ve meslek yılının artışına paralel olarak HAÖ'ün farkındalığının azaldığını göstermektedir. Çalışmaya katılan doçentlik kadrosundaki hekim sayısının az olması da bu oranı etkilemiş olabilir. Can alıcı bir nokta ise yardımcı doçentlik kadrosunda bulunan grubun %90'ının farkındalık düzeyinin yüksek olduğunun gözlenmesidir. Bu durum yardımcı doçentlik kadrosundaki hekimlerin tıp eğitimindeki çekirdek programı daha iyi takip ettiklerini gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda HAÖ hastalığının farkındalığının ASM'lerde çalışan hekimlerde en az olduğu gözlenmektedir. Bu durumdan hekimlerin akademik derecelerinin düşük olması, güncel verileri daha az takip etmeleri ve tanı konulan HAÖ hastalarının ileri basamak sağlık kuruluşlarında takip ediliyor olması sorumlu olabilir. Önemli bir nokta ise eğitim veren kurumlarda (EAH ve üniversite hastanesi) görev yapan hekimlerde HAÖ farkındalığının daha yüksek olmasıdır. Bu durumdan yıl içi düzenlenen akademik eğitim programları, haftalık sunumlar, immünoloji ve allerji hastalıkları uzmanlarının genellikle bu kurumlarda görev yapıyor olması ve bu uzmanların diğer hekimlerdeki farkındalığın artırılmasına yönelik kurum içi eğitimler düzenliyor olması gibi etmenler sorumlu olabilir.

Çalışmanın ilk bölümünde HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin %80.5 olduğunu ifade etmiştik. Bu bölümde hekimlerin gerçek anlamda HAÖ hastalığını ne kadar bildiklerini değerlendireceğiz. Öncelikle HAÖ'nün genetik geçişinin sorgulandığı soruyu incelediğimizde hekimlerin sadece %40'ının soruyu doğru yanıtladığını görmekteyiz. Bu oranın düşük olması gerçek anlamda HAÖ'nün hekimler tarafından bilinirliğinin çok daha az olduğunu göstermektedir.

Yirminci yüzyılda Donaltson ve arkadaşları HAÖ de sorumlu mediatörün vasküler permeabilite artırıcı faktör olduğunu bildirdiler. Birkaç yıl sonra yapılan çalışmalarda bu faktörün bradikinin olduğu ortaya çıkarıldı (BÜYÜKÖZTÜRK, 2011).

Çalışmamızda HAÖ'den sorumlu mediatör olan bradikinin ile ilgili soru soruldu. Hekimlerin %64.2'si soruyu doğru yanıtladı. Bu doğruluk oranının, diğer soruların yanıtlarına göre yüksek olmasının nedeni hekimlerin eğitim hayatları boyunca birçok bölümde kompleman sistemi ve bradikininin vücuttaki etki mekanizmasını içeren eğitimler almasına bağlı olabilir.

Rosen ve arkadaşları 1965 yılında serum C1 inh düzeyi normal olmasına rağmen fonksiyonu bozuk olan bir aile keşfettiler. Bu bulgular neticesinde HAÖ'nün tiplendirilmesinin gerekliliği ortaya çıktı. Tip 1 HAÖ'de hem C1 inh düzeyi hem de fonksiyonunda kayıp varken tip 2 HAÖ'de C1 inh düzeyi normal iken fonksiyonun kayıp olduğu tespit edildi (Bernstein, 2008). Yaklaşık 20 yıl sonra ise kadınlarda ailesel geçiş özelliği gösteren ve otozomal dominant kalıtım özeliğine sahip, östrojene bağımlı olduğu düşünülen Hageman Koagülasyon Faktör 12 genindeki bozukluğa bağlı olan tip 3 HAÖ tarif edildi (Bernstein, 2008; BÜYÜKÖZTÜRK, 2011).

Literatürde HAÖ tanısı için serum C4 düzeyinin düşüklüğü ve C1 inh fonksiyonunun düşük olması daha önceden seçilmemiş olan tüm hasta gruplarında %98 oranında spesifiktir. Serum C4 düzey düşüklüğü ve C1 inh fonksiyon yetersizliğinin tüm hasta gruplarında negatif prediktif değerinin %96 olduğu gösterilmiştir (AgostoniAygören-Pürsün ve ark., 2004; BÜYÜKÖZTÜRK, 2011).

C1q antijenik protein testine ise ailesel hikayesi olmayan 40 yaş üstü semptomların başladığı, akkiz anjioödemli hastalarda bakılmalıdır. Bu test hastaların %75'inde normal düzeyin altındadır(Breitbart & Bielory, 2010; ÖZDEMİR, 2011).

Çalışmamızda hekimlere serum C4 ve serum C1q düzeyinin tarama testi olarak kullanılması ile ilgili sorular soruldu. Hekimlerden %47.9'u serum C4 düzeyi ile ilgili soruya doğru yanıt verdi. Bu oranın düşük olması hastalığın tanısında en önemli yere sahip olan ve birçok merkezde bulunan serum C4 düzeyinin çoğu hekim tarafından bilinmediğini düşündürmektedir. Çalışmanın başında HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin nerede ise yarısının, HAÖ'nün tarama testini bilmedikleri gözlenmektedir. Bir önceki soruya benzer bir oranda serum C1q düzeyi ile ilgili soruya verilen yanıt da göze çarpmaktadır. Hekimlerin %44.6'sı bu soruyu yanlış yanıtlamışlardır. Hekimlerin bir kısmı ise hem C4 hem de C1q düzeyinin tarama testi olduğunu ifade etmiştir.

Ülkemizde C1 inh düzeyi ve C1 inh aktivitesi sınırlı sayıda merkezde yapılmaktadır. Günümüzde HAÖ hastalığının takip ve tedavisi yetişkin ve pediatrik immünoloji ve allerji hastalıkları uzmanları tarafından yapılmaktadır. HAÖ takibi açısından donanımlı dosya sistemlerine, yetişmiş sağlık personellerine ve gerekli tıbbi cihazlara sahip merkezler bulunmaktadır.

Çalışmamızda hekimlere C1 inh düzeyi ve C1 inh aktivitesini ölçen test parametrelerinin Türkiye’de çalışılabilme imkanı ve HAÖ hastalığının tanı ve tedavisinin yapılabildiği uzmanlaşmış hekim ve merkezlerin olup olmadığı ile ilgili sorular sorulmuş olup HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlerin sırasıyla %57 ve 65’i bu sorulara doğru cevap vermiştir. Bu veriler ışığında hekimlerin HAÖ hastalığının kesin tanısında kullanılan parametreler hakkında fikir sahibi oldukları ve HAÖ hastaları ile ilgilenen spesifik bölüm ve kurumların olduğu bilgisine sahip olduklarını görmekteyiz. Hekimlerin hastalığın tanısını, tedavisini tam anlamıyla bilmemeleri ile bu soruya verilen yanıtlarda paralellik göstermektedir.

HAÖ’nün küratif tedavisi olmamakla birlikte tedavi şeması; akut atak tedavisi, kısa süreli profilaksi, uzun dönem profilaksi ve genel korunma yöntemleri olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır (BAYSAN & GÜLEÇ, 2011; GompelsLock ve ark., 2005).

Çalışmamızda hekimlerin %64’ü HAÖ’nün küratif tedavisi olmadığını ifade etmişlerdir. Bu oranın düşük olması yukarıda belirttiğimiz üzere hekimlerin HAÖ hastalığı hakkında yeteri kadar bilgi sahibi olmadıklarını göstermektedir.

HAÖ atak tedavisinde C1 inh konsantresi, kallikrein inhibitörü olan ecallantide, bradikinin reseptör antagonisti olan icatibant kullanılmaktadır (Marco CicardiBanerji ve ark., 2010; GELİNCİK, 2011). Yaptığımız literatür taramasında adrenalin ve antihistaminlerin HAÖ atak tedavisinde faydalı olduğuna dair yayın bulunamamıştır (RothSchreier ve ark., 1975; Trachsel & Hammer, 1999).

Çalışmamızda hastalara HAÖ atak tedavisinde adrenalin ve antihistaminlerin faydalı olup olmadıkları konusunda soru sorulmuş olup hekimlerden %63.4’ü bu ajanların faydalı olduğunu belirtmiştir. HAÖ atak tedavisinde en önemli yanlılardan biri de hastaya antihistamin, steroid ve adrenalin vererek zaman kaybetmektir. Çalışmanın ilk bölümünde bahsettiğimiz gibi hastalık kompleman sistemi ile ilgili bir hastalık olup eksik olan C1 inh’ün yerine konulması ana tedavi şemasını oluşturmaktadır. Hastaların birçoğu daha tanı konulamadan bu nedenle kaybedilmektedir. Yılmaz M. ve arkadaşlarının yaptığı 26 olgu içeren bir çalışmada 2 olgu larinks ödemi nedeniyle kaybedilmiştir (YılmazKendirli ve ark., 1999). Hekimlerin bu konuda bilgi düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Hekimlere atak tedavisinde kullanılan ajanlar liste şeklinde verilmiş ve hekimlerden atak tedavisinde hangi ajanların kullanıldığını işaretlemeleri istenmiştir. Hekimlerden %84'ü C1 inh ile C1 inh yanında kombinasyonlu cevaplar vermiştir. Soruyu hekimlerden tam anlamıyla sadece %1.9'u doğru cevaplamıştır. Bu veriler doğrultusunda hekimlerin HAÖ atak tedavisinde yeterli bilgiye sahip olmadıkları ortaya çıkmıştır. Tıp eğitimindeki çekirdek eğitim programı ya da tıpta uzmanlık sınavında sorulan sorular neticesinde birçok hekimin C1 inh'ün atak tedavisinde kullanıldığını bildiği, fakat diğer ajanlar hakkında net bilgi sahibi olmadıkları gözlenmektedir. Çarpıcı bir bilgi ise geçmişte bu hastalığın kısa ve uzun dönem profilaksi tedavisinde çok sık kullanılan hormon preparatı olan danazol cevabını birçok hekimin işaretlemiş olmasıdır. Attenue androjenlerin günümüzde HAÖ atak tedavisinde yeri yoktur. Çalışmanın başında bahsettiğimiz gibi hekimlerin HAÖ açısından güncel verileri takip etmediği, fakülte yıllarında HAÖ hakkında öğrenilen bilgilerin az bir bölümünün hekimlerin çoğunun hafızasında saklandığı söylenebilir.

HAÖ bulgularının antihistaminlere ve steroidlere yanıt vermemesi, oluşan şişliklere ürtikerin eşlik etmemesi nedeniyle allerjik ya da non allerjik anjioödemden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (ÖZDEMİR, 2011).

İdiopatik anjioödem ise ürtikerin eşlik ettiği kompleman düzeylerinin normal düzeyde olduğu genellikle nedeni tam bilinmeyen anjioödem tipidir (ÖZDEMİR, 2011). ACE inhibitörlerine bağlı anjioödem ise genellikle ilaç başladıktan bir hafta sonra ortaya çıkan, sıklıkla dil, dudak ve yüzün diğer kısımlarını tutan solunum yolları mukozasında daha az tutulumu neden olan anjioödem tipidir (ÖZDEMİR, 2011). Kronik ürtikere eşlik eden anjioödem ise ürtikerin bir komponenti olarak gözlenir(ÖZDEMİR, 2011). Akkiz anjioödem ise paraneoplastik sendrom komponenti olarak veya C1 inh tüketiminin artması ya da C1 inh'e karşı antikör gelişmesi sonucu oluşan, aile hikayesi olmayan, ileri yaşlarda semptom veren bir hastalıktır. Bu hastalık C1q antijen düzeyinin düşük olması özelliği ile HAÖ'den kolayca ayırt edilebilir (ÖZDEMİR, 2011).

Çalışmamızda hekimlere 'HAÖ hastalığının ayırıcı tanısında düşündüğünüz hastalıkları ifade ediniz' şeklinde soru sorulmuş olup hekimlerden bu soruya tam anlamıyla doğru yanıt veren hekim çıkmamıştır. Oysaki HAÖ hastalığı hakkında bilgi sahibi olan bir hekim yukarıda da bahsettiğimiz HAÖ ataklarının çok kolay şekilde ayırıcı tanısını yapabilmelidir. Bilgi eksikliği nedeniyle birçok hasta, farklı tanılar ile takip edilmekte ve bu yüzden uygunsuz tedavilere maruz kalmaktadır.

Çalışmamızda, hekimlere 'HAÖ atak tedavisinde kullanılan C1 inh, TDP, icatibant, ecallantide dışında kullanılmakta olan ajanları belirtiniz' sorusu sorulduğunda hekimlerin

%95'i soruyu yanıtızsız bırakmışlardır. Soruyu yanıtlayan %5'lik kısmın büyük bölümünü ise yukarıda belirttiğimiz faydası olmayan steroid, adrenalin ve antihistamin kombinasyonlu cevaplar vermiştir. Bu soruda yukarıda bahsettiğimiz veriler ile paralellik göstermekte ve çalışmaya katılan hekimlerin birçoğunun anjiödem ayırıcı tanısını yapamadığı gözlenmektedir. Hekimlerin eğitim hayatları boyunca aldıkları, anafilaksiye bağlı anjiödem tedavisinde kullanılan adrenalin, antihistamin ve steroid gibi ajanları uyguladıkları gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda HAÖ hastalığını bildiğini ifade eden hekimlere 'Bugüne kadar hiç HAÖ hastanız oldu mu?' sorusu sorulmuş olup hekimlerin %23'ü evet yanıtını vermiştir. Bu oranın düşük olması HAÖ hastalığının nadir görülen bir hastalık olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sorunun devamında HAÖ hastası takip etmiş hekimlerin bu hastalığın tanısını kimin koyduğu ile ilgili soru sorulmuş olup hekimlerin % 54'ü HAÖ tanısının başka yerde konulduğunu ifade etmiştir. Bu durum HAÖ hastalığının kesin tanısının konulmasında kullanılan parametrelerin Türkiye'de belli başlı merkezlerde çalışılmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastaların laboratuvar sonuçları ile aynı hekime başvurdukları ve tanı kesinleştikten sonra hastalığı bilen, hastalığın tedavi şemasının daha rahat uygulanabildiği belirli kurumlarda takiplerine devam ettikleri düşünülebilir. Bu yüzden HAÖ hastası gören hekim sayısı çok düşük olup hekimlerin bu konuda kendilerini yetiştirmeleri zorlaşmaktadır. Sorunun devamına bakacak olursak kendisi tanı koyup tanı koyduğu hastaları takip eden hekim oranı %26'dır. Bu veriler yukarıdaki açıklamalarımızı desteklemektedir.

Çalışmaya katılan hekimlerin %52'sinin akademik derecesi uzman düzeyindeydi. Bu durum çalışmanın bilimsel boyutunu daha da zenginleştirmektedir. Türkiye'de yapılan bu çalışmaya katılan hekim oranını göze alırsak hekimlerinin çalışmaya katılımının yüksek olduğunu söyleyebiliriz

## 12. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

HAÖ nadir görülen otozomal dominant kalıtım özelliğine sahip ataklar şeklinde seyreden atak şiddeti, kişi ve atak türüne göre değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Bu atakların basit bir karın ağrısından ölümcül asfiktik larinks ödemine kadar çeşitlilikte olması nedeniyle hekimlerin HAÖ hastalığı açısından dikkatli olmaları gerekmektedir. Özellikle acil servislerde görev yapan hekimlerin anjioödem ayırıcı tanısını yaparken akıllarına HAÖ hastalığını getirmeleri gerekmektedir. Daha önceden tarafımızdan yapılan hastaların acil servise başvurularında karşılaştıkları sorunlar ile ilgili çalışmamızda hastaların birçoğu C1 inh uygulama şemasının sağlık çalışanları tarafından bilinmediğinden yakınmışlardı. Bu çalışmada da gözlemlendiği üzere ilaç uygulamadan öte birçok hekimin atak tedavisinde hangi ilacın kullanılacağını dahi bilmediği gözlenmektedir. Önümüzdeki yıllarda acil ünitelerine yönelik C1 inh nasıl uygulanacağı ile ilgili eğitimler verilmesi planlanabilir. Çalışmanın geneline baktığımız zaman, hekimlerin büyük kısmının HAÖ hastalığı hakkında bir takım bilgilere sahip olduğu fakat HAÖ'nün tanı, ayırıcı tanı, atak yönetimi, uzun ve kısa dönem profilaksisi gibi konularda yeteri kadar bilgiye sahip olmadıkları gözlenmektedir. Diğer ülkelerde yapılan farkındalık çalışmalarına kıyasla Türk hekimlerinin bu hastalığa daha ilgili oldukları fakat hastalığın nadir görülmesi ve tanı konulan hastaların belli başlı merkezlerde takip edilmesi nedeniyle birçok hekimin meslek hayatlarında HAÖ hastaları ile karşılaşmadıkları gözlenmektedir. HAÖ açısından hekimler önemli (iç hastalıkları, immünoloji allerji, romatoloji, acil hekimliği, cildiye) ve önemsiz olmak üzere iki gruba ayrılmış olup, önemli olan gruptaki birçok hekimin HAÖ hakkında bilgi seviyelerinin düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Bu hekimlere yönelik kongrelerde, yıl içi akademik eğitim programlarında, kurum içi eğitimlerde, yazılı ve görsel medyada HAÖ hastalığı açısından farkındalığı artırıcı eğitimler düzenlenmelidir.

## 7.KAYNAKLAR

- Agostoni, A., Aygören-Pürsün, E., Binkley, K. E., Blanch, A., Bork, K., Bouillet, L., ve ark. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114: S51-S131.
- AGOSTONI, A., & CICARDI, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine*. 1992;71: 206-215.
- Atkinson, J. P., Cicardi, M., Sheffer, A. L., Saini, S., & Feldweg, A. M. Treatment of acute attacks in hereditary angioedema. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2010.
- BAYSAN, A., & GÜLEÇ, M. Prevention of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *Turkiye Klinikleri Journal of Allergy-Special Topics*. 2011;4: 36.
- Bernstein, J. A. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100: S41-S46.
- Bernstein, J. A., & Qazi, M. Ecallantide: its pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability 2010.
- Binkley, K. E. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6: 16.
- Bork, K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2006;26: 709-724.
- Bork, K., Frank, J., Grundt, B., Schlattmann, P., Nussberger, J., & Kreuz, W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119: 1497-1503.
- Bork, K., Hardt, J., Staubach-Renz, P., & Witzke, G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112: 58-64.
- Bork, K., Hardt, J., & Witzke, G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130: 692-697.
- Bork, K., Meng, G., Staubach, P., & Hardt, J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*. 2006;119: 267-274.
- Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E., & Kreuz, W. (2000). *Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Bossi, F., Fischetti, F., Regoli, D., Durigutto, P., Frossi, B., Gobeil, F., ve ark. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124: 1303-1310. e1304.
- Bouillet, L., Longhurst, H., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bucher, C., Bygum, A., ve ark. Disease expression in women with hereditary angioedema. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199: 484. e481-484. e484.
- Bowen, T., Cicardi, M., Bork, K., Zuraw, B., Frank, M., Ritchie, B., ve ark. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of

- Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100: S30-S40.
- Bowen, T., Cicardi, M., Farkas, H., Bork, K., Longhurst, H. J., Zuraw, B., ve ark. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6: 1-13.
- Breitbart, S. I., & Bielory, L. (2010). *Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool*. Paper presented at the Allergy and Asthma Proceedings.
- Brickman, C. M., Tsokos, G. C., Below, J. E., Lawley, T. J., Santaella, M., Hammer, C. H., ve ark. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema: I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986;77: 749-757.
- BÜYÜKÖZTÜRK, S. Herediter Anjioödemin Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics*. 2011;4: 1-4.
- Bygum, A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *British Journal of Dermatology*. 2009;161: 1153-1158.
- Cai, S., & Davis, A. E. Complement regulatory protein C1 inhibitor binds to selectins and interferes with endothelial-leukocyte adhesion. *The Journal of Immunology*. 2003;171: 4786-4791.
- Choi, G., Soeters, M. R., Farkas, H., Varga, L., Obtulowicz, K., Bilo, B., ve ark. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion*. 2007;47: 1028-1032.
- Cicardi, M., Banerji, A., Bracho, F., Malbrán, A., Rosenkranz, B., Riedl, M., ve ark. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2010;363: 532-541.
- Cicardi, M., Bork, K., Caballero, T., Craig, T., Li, H., Longhurst, H., ve ark. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67: 147-157.
- Cicardi, M., Castelli, R., Zingale, L. C., & Agostoni, A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997;99: 194-196.
- Cicardi, M., Levy, R. J., McNeil, D. L., Li, H. H., Sheffer, A. L., Campion, M., ve ark. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2010;363: 523-531.
- Cicardi, M., & Zanichelli, A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6: 14.
- Cohen, G., & Peterson, A. Treatment of hereditary angioedema with frozen plasma. *Annals of allergy*. 1972;30: 690-692.
- Cook, H. T., & Botto, M. Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2006;2: 330-337.
- Craig, T., Pürsün, E., Bork, K., Bowen, T., Boysen, H., Farkas, H., ve ark. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *Alerugi=[Allergy]*. 2015;64: 1215.
- Craig, T. J., Li, H. H., Riedl, M., Bernstein, J. A., Lumry, W. R., MacGinnitie, A. J., ve ark. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3: 206-212. e204.

- Cugno, M., Zanichelli, A., Foieni, F., Caccia, S., & Cicardi, M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends in molecular medicine*. 2009;15: 69-78.
- Davis, A. E., Mejia, P., & Lu, F. Biological activities of C1 inhibitor. *Molecular immunology*. 2008;45: 4057-4063.
- De Serres, J., Gröner, A., & Lindner, J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert® P) in hereditary angioedema: a review. *Transfusion and apheresis science*. 2003;29: 247-254.
- Dewald, G., & Bork, K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;343: 1286-1289.
- Farkas, H., Csuka, D., Zotter, Z., Varga, L., & Füst, G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131: 579-582. e572.
- Farkas, H., Jakab, L., Temesszentandrás, G., Visy, B., Harmat, G., Füst, G., ve ark. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120: 941-947.
- Farkas, H., Zotter, Z., Csuka, D., Szabó, E., Nébenführer, Z., Temesszentandrás, G., ve ark. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy*. 2012;67: 1586-1593.
- Frank, M. M. Genius at work: Osler's 1888 article on hereditary angioedema. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339: 179-181.
- FRANK, M. M., GELFAND, J. A., & ATKINSON, J. P. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Annals of Internal Medicine*. 1976;84: 580-593.
- Frigas, E., & Nzeako, U. C. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23: 217-231.
- Gál, P., Dobó, J., Závodszy, P., & Sim, R. B. Early complement proteases: C1r, C1s and MASPs. A structural insight into activation and functions. *Molecular immunology*. 2009;46: 2745-2752.
- GELİNCİK, A. A. Hereditör Anjioödemde Akut Atakların Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics*. 2011;4: 44-50.
- Gompels, M., Lock, R., Abinun, M., Bethune, C., Davies, G., Grattan, C., ve ark. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clinical & Experimental Immunology*. 2005;139: 379-394.
- Gröner, A., Nowak, T., & Schäfer, W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion*. 2012;52: 2104-2112.
- Hofstra, J., Budde, I. K., Van Twuyver, E., Choi, G., Levi, M., Leebeek, F., ve ark. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): Multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clinical Immunology*. 2012;142: 280-290.
- Krause, K. H., Rentrop, U., & Mehregan, U. [Cerebral manifestations in angioneurotic edema (author's transl)]. *J Neurol Sci*. 1979;42: 429-435.
- Legendre, M., Chiche, J. F., Molina, C., Grouffal, C., & Betail, G. [Respiratory manifestations in hereditary angioneurotic edema]. *Rev Pneumol Clin*. 1985;41: 251-258.
- Levi, M., Choi, G., Picavet, C., & Hack, C. E. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-

- inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117: 904-908.
- Majluf-Cruz, A., & Nieto-Martínez, S. Long-term follow up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. *International immunopharmacology*. 2011;11: 1127-1132.
- Nzeako, U. C., Frigas, E., & Tremaine, W. J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Archives of internal medicine*. 2001;161: 2417-2429.
- Ogston, D., Walker, J., & Campbell, D. C1 inactivator level in pregnancy. *Thrombosis research*. 1981;23: 453-455.
- ÖZDEMİR, Ö. Herediter Anjioödemde Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics*. 2011;4: 21-35.
- Perricone, R., De Carolis, C., & Fontana, L. Intravenous heparin did not prevent exacerbations of hereditary angioedema in a patient on maintenance hemodialysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111: 1137.
- Prematta, M., Gibbs, J. G., Pratt, E. L., Stoughton, T. R., & Craig, T. J. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;98: 383-388.
- Quastel, M., Harrison, R., Cicardi, M., Alper, C., & Rosen, F. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;71: 1041.
- Riedl, M. A., Banerji, A., & Gower, R. Current medical management of hereditary angioedema: Follow-up survey of US physicians. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3: 220-227.
- Roth, M., Schreier, L., & Cutler, R. Adrenalin treatment for hereditary angioneurotic edema. *Annals of allergy*. 1975;35: 175-179.
- Snir, M., Axer-Siegel, R., Buckman, G., & Yassur, Y. Central venous stasis retinopathy following the use of tranexamic acid. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 1989;10: 181-184.
- Tarzi, M., Hickey, A., Förster, T., Mohammadi, M., & Longhurst, H. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clinical & Experimental Immunology*. 2007;149: 513-516.
- 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 medicine*. 1999;25: 1335-1336.
- Waytes, A. T., Rosen, F. S., & Frank, M. M. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *New England Journal of Medicine*. 1996;334: 1630-1634.
- Weldon, D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2006;26: 603-613.
- Winnewisser, J., Rossi, M., Späth, P., & Bürgi, H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *Journal of internal medicine*. 1997;241: 39-46.
- Yilmaz, M., Kendirli, S., Altıntaş, D., & Bingöl, G. Hereditary angioedema: case report of a family. *The Turkish journal of pediatrics*. 1999;42: 230-233.
- Yoo, S. M., & Khan, D. A. Implantable venous access device associated complications in patients with hereditary angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2012;1: 524-525.
- Zingale, L., Pappalardo, E., Zanichelli, A., Agostoni, A., & Cicardi, M. C1 inhibitor concentrate: efficacy and adverse reactions. *Int Immunopharmacol*. 2002;318: 1385.

- Zuraw, B., Cicardi, M., Levy, R. J., Nuijens, J. H., Relan, A., Visscher, S., ve ark. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126: 821-827. e814.
- Zuraw, B. L. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359: 1027-1036.
- Zuraw, B. L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short-and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100: S13-S18.
- Zuraw, B. L., Bork, K., Binkley, K. E., Banerji, A., Christiansen, S. C., Castaldo, A., ve ark. (2012). *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel*. Paper presented at the Allergy and Asthma Proceedings.
- Zuraw, B. L., Busse, P. J., White, M., Jacobs, J., Lumry, W., Baker, J., ve ark. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2010;363: 513-522.