

Hereditör anjiyoödem

Hereditary angioedema

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği HEREDİTER ANJİYOÖDEM Çalışma Grubu

Okan GÜLBAHAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Division of Allergy and Clinic Immunology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Aslı GELİNCİK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Division of Allergy, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Aytül SİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir Türkiye
Division of Allergy and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Mustafa GÜLEÇ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Allergic Diseases, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Mustafa YILMAZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey

Nihal METE GÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Division of Allergy and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Oktay TAŞKAPAN

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Ömür ARDENİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Division of Allergy and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Öner ÖZDEMİR

Özel Sema Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Allerji ve İmmünoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye
Sema Hospital, Clinic of Pediatric Health and Diseases, Allergy and Immunology Unit, Istanbul, Turkey

ÖZET

Hereditör anjiyoödem, fatal larinks ödemine ve gastrointestinal sistem tıkanıklığına benzeyen bulgulara yol açabilen, tekrarlayıcı anjiyoödem ataklarıyla karakterize, nadir görülen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Atakları sıklıkla travma, stres, hormonal tedaviler ve ACE inhibitörleri tetikler. Tanı, C4

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disease characterized by recurrent episodes of angioedema which can cause fatal laryngeal edema and features mimicking gastrointestinal tract obstruction. Attacks are usually precipitated by trauma, stress, hormonal therapy and ACE inhibitors.

ve C1 inhibitör düzeylerindeki düşüklüğün ve C1 inhibitör fonksiyonundaki azalmanın gösterilmesiyle konur. Hastalığın profilaktik tedavisinde atenüe androjenler ve traneksamik asit kullanılır. Akut atakların tedavisinde C1 inhibitör konsantresi infüzyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu konuda genetik mühendislik yöntemiyle üretilen C1 inhibitör; kallikrein inhibitörü ve bradikinin reseptör antagonistleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:125-138*)

Anahtar kelimeler: Hereditær, kalıtsal, anjiyoödem, C1 inhibitör, tedavi

Geliş Tarihi: 17/12/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 01/07/2010

GİRİŞ

Hereditær anjiyoödem (HAÖ), tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Sınırları net seçilemeyen ve ağrının eşlik etmediği bu şişlik, plazmanın postkapiller venüllerden derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu gelişir. Bu sızıntı temel olarak C1 inhibitör adı verilen bir proteinin eksikliği veya yetersiz işlev görmesinden kaynaklanmaktadır^[1,2].

1965 yılında Rosen HAÖ'de iki genetik varyant tanımladı: ^[3] Tip I HAÖ'lü olgularda C1 inhibitörün sentez edilememesine veya sentez edilen proteinin sekrete edilememesine neden olan bir tek gen defekti bulunur. Tip II HAÖ'lü olgularda ise C1 inhibitör sekrete edilebilir; ama olasılıkla aktif bölgesini etkileyen bir mutasyon nedeniyle bu protein işlev görmez. C1 inhibitör inhibe etmekle görevli olduğu enzime bağlanır; ancak tek bir normal allelin ürünü atakları önlemede yeterli gelmez. Tip III HAÖ, daha sonraki yıllarda öncelikle gebelikte ve östrojen tedavisi almakta olan kadınlarda tanımlanmıştır^[4,5]. Daha sonra bazı etkilenen erkek akrabalar da tanımlanmıştır. Bu grup hastalarda HAÖ'nün tipik semptomları bulunmasına karşın kompleman veya kinin sisteminde bir sorun bulunmamaktadır.

KISA TARİHÇE

Hastalığın tanımlanması çok da yeni değildir ve 19. yüzyılın sonlarına kadar uzanmaktadır. Dr. William Osler, rekürren anjiyoödem

The diagnosis is confirmed by the presence of a low serum C4 and reduced C1 inhibitor level or function. Attenuated androgens and tranexamic acid are used for the prophylactic treatment of the disease. C1 inhibitor concentrate infusion is the treatment of choice for acute attacks. There are new products in trial, including genetically engineered C1 esterase inhibitor, kallikrein inhibitor and bradykinin B2 receptor antagonist.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:125-138*)

Key words: Hereditary, inherited, angioedema, C1 inhibitor, bradykinin, treatment

Received: 17/12/2009 • Accepted: 01/07/2010

ataklarının kuşaklar arasında kalıtıldığını ve hastalığın ailesel özelliği olduğunu tanımladığında tarih 1888'i göstermekteydi^[6]. Ne var ki 1960'lı yıllara kadar bu hastalıkla ilgili ciddi bir gelişme sağlanamadı. 1962 yılında Landernman HAÖ'lü olgularda kandaki bir permeabilite inhibitöründe, olasılıkla kallikreinde kalıtsal bir defekt olabileceğini öne sürdü^[7]. Bundan sadece bir yıl sonra Donaldson ve Evans, hastaların çoğunda HAÖ'nün, o zamanlar C1 esteraz inhibitörü olarak adlandırılan ve günümüzde C1 inhibitör diye bilinen bir proteinin eksikliğinden kaynaklandığını gösterdiler^[8].

SIKLIK ve KALITIM MODELİ

Hastalık rölatif olarak nadir görülür. 1/10.000-150.000 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü bildirilmektedir^[9]. Diğer bir deyimle ülkemizde 476-7151 arasında hasta bulunması muhtemeldir. En gerçekçi sıklık tahmininin 1/50.000 olduğu düşünülmektedir^[10-12].

Bu hastalık kalıtsal özellik gösterir ve otozomal dominant olarak kalıtılır^[13]. Bu şu anlama gelir; hastalık kuşak atlamaz ve her kuşakta ortaya çıkar. Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi olguların %25'inde aile öyküsü bulunmaz. Bilinen etnik veya cinsiyet farkı yoktur. Erkek ve kadınlarda eşit sıklık ve şiddette seyretmesinin beklenmesine karşın çoğu klinisyen, kadınlarda baskınlık olduğunu gözlemlemiştir. Bu noktada bir seçim hatası olabileceği gibi hormonal etkiler de rol oynuyor olabilir.

SEMPTOMLARIN SEYRİ

Heterozigot bir bireyde C1 inhibitör düzeyleri doğumda %50 civarındadır ve genellikle C1 inhibitör düzeyi %35'in altına inmeden semptomlar başlamaz. Bu nedenle tipik olarak hastalar çocukluk çağlarında; sıklıkla iki-üç yaşlarında anjiyoödem ataklarıyla tanışmaya başlar^[12]. C1 inhibitör düzeylerinde düşme ve sonuç olarak klinik tablo genellikle ilk iki dekada oluşur^[14]. Bununla birlikte belirtiler, hayatın herhangi bir zamanında, nadiren 70-80'li yaşlarda bile ortaya çıkabilir. Bazen ACE inhibitörü başlanması uzun süre sessiz seyreden bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir.

Hastalık puberteyle birlikte kötüleşme eğilimi gösterir ve sonrasında da ömür boyu sürer^[12]. Çok iyi değerlendirilmiş olmamakla birlikte bazı yazarlar, yaş ilerledikçe atakların daha az ciddi olduğunu bildirmektedir.

Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterebilir^[15]. Genellikle hastalık semptomları, erken başlayan hastalarda, geç başlayanlara oranla daha ağır seyretme eğilimindedir. Ortalama olarak tedavisiz hastalar her bir-iki haftada bir ya da bazı olgular haftada bir gibi daha sık veya yılda bir gibi daha seyrek atak yaşayabilirler^[14,16]. Benzer şekilde bazı hastalar sık bir şekilde acil bakım gerektiren ciddi ataklar yaşarken bazılarında herhangi bir tedavi olmaksızın düzelen daha hafif ataklar olabilir. Bunun da ötesinde her bir atağın nasıl seyredeceği, başlangıç semptomlarına bakılarak önceden kestirilemez ve bu belirsizlik hastalar veya yakınları için büyük bir anksiyete kaynağı olabilir.

Anjiyoödem atakları başladıktan sonra semptomsuz geçen süre 12 ayı aşmaz; ancak nadiren yedi yıla kadar semptomsuz dönemleri olabilen hastalar bildirilmiştir.

ANJİYOÖDEM EN ÇOK NERELERİ ETKİLER?

Anjiyoödem atakları vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilir; ancak en çok ekstremitelerde, yüzde, hava yollarında, visseral organlarda, gövde, boyun ve genital bölgede meydana gelir^[17].

PRODROMAL BELİRTİLER

HAÖ'de anjiyoödem ataklarına genellikle bir prodrom safhası öncelik eder^[18]. Atağın başlayacağı alanda ataktan bir saat kadar önce karınca lanma hissedilir. Az sayıdaki hastada bu prodromal safha görülmezken bir kısım hastada da bu safha ataktan 24 saat öncesine kadar uzayabilir. Olguların 1/3'ünde deride eritema marginatum benzeri bir döküntü atağın başlangıç safhasında görülebilir. Bu kızarıklık deriden kabarıktır ve kaşıntı da eşlik etmez. Atak öncesi görülen eritema marginatumu ürtikerden ayırt etmek önemlidir; çünkü HAÖ'lü olgularda ataklara ürtiker plakları eşlik etmez ve ürtikerin varlığında tanıyı gözden geçirmek gerekir.

ATAKLAR NE KADAR SÜRER?

HAÖ'lü olgularda tipik bir atak genellikle 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşır; sonraki 48-72 saat içinde yavaş bir düzelme bunu takip eder. Böylece her bir atak 72-96 saat sürer^[12,13]. Bu durum bir kural değildir; bazı hastalarda 24 saatten kısa süren ataklar olabileceği gibi dört-beş gün sürebilen karın ağrısı ataklarıyla dokuz gün kadar sürebilen periferik anjiyoödem dönemleri görülebilir.

KLİNİK

Ekstremiteler, Yüz ve Diğerleri

Tipik bir atakta en sık el ve ayaklarda anjiyoödem görülür. Olguların %90'dan fazlası hayatlarının bir döneminde ekstremitelerde anjiyoödem tanımlar^[14]. Ekstremitelerde şişliği tipik olarak asimetriktir ve saatler veya günler içinde gelişerek kol veya bacaklarda geniş alanlara yayılabilir. Yüzdeki şişlik de oldukça sıktır ve hastaların yaklaşık %80'inde görülür^[14]. Dudaklar, orofarinks, dil ve periorbital dokular etkilenen alanlardır. Gövde, boyun ve genital bölge şişlik ataklarının sıklıkla oluştuğu diğer bölgelerdir.

Abdominal Ataklar

Hastalarda sıklıkla benzer ödem bağırsak duvarında da meydana gelir ve şiddetli spazmodik karın ağrısı ataklarına yol açar. Olgular hayatları boyunca %97 oranında gastrointestinal anjiyoödem tanımlarlar. Abdominal ataklar, tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder^[14]. Bazı

olgularda en sık rastlanan semptom bu karın ağrısı atakları olabilir. HAÖ'lü olgular, abdominal atak sırasında ağrı şiddetini 1-10 skala üzerinden ortalama 8.4 olarak puanlamışlardır^[19]. Bulantı ve kusma bu karın ağrısı ataklarına sıklıkla eşlik eder. Hastaları en çok etkileyen atakların başında abdominal ağrı atakları gelir^[18]. Hastalar yıllar boyu bu tekrarlayan karın ağrısı yakınmalarıyla acil servislere başvurabilir. Bağırsak sesleri genellikle azalmıştır. Batın muayenesinde hassasiyet ve defans bulunabilir. Bu durum gereksiz operasyonların yapılmasına yol açabilir. Henüz tanı almamış HAÖ'lü olguların %30'dan fazlasında bazen birden fazla eksploatris laparotomi öyküsü bulunmaktadır. Bu ataklar hiçbir zaman bağırsak duvarında nekroza neden olmaz; ancak bağırsak lümeninde obstrüksiyona neden olacak kadar ciddi olabilir^[18]. Akut atakta ateş ve lökositoz genellikle bulunmaz; ancak bazen atağı başlatan infeksiyon veya gerçek akut batın olabilir^[20]. Bazen bağırsak anslarından sızan sıvı asit ve bazen de hipotansiyona neden olabilecek kadar çok olabilir^[19]. Ataklar düzelerken genellikle ishal gelişir. Sadece abdominal ataklarla seyreden hasta sayısı oldukça nadirdir.

Solunum Yollarında Anjiyoödem ve Larinks Ödemi

Anjiyoödem atakları rahatsızlık verici olsa da genellikle hayatı tehdit edici değildir. Bunun bir istisnası şişliğin solunum yollarında meydana geldiği durumdur. HAÖ'de deri ve abdominal ataklardan daha nadir olsa da en ciddi komplikasyon larinks ödemidir^[18]. HAÖ'lü olguların %50'den fazlası hayatları boyunca en az bir larinks ödemi epizodu yaşarlar. Laringeal semptomlar genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve üç yaştan önce de nadirdir^[17]. Eğer HAÖ'lü bir olguda atak ağızdan başlar ve solunum yollarını etkilerse bu durumda glotisi kapatan ve asifiksiyle ölüme yol açabilen bir tablo gelişebilir. Larinks ödemi bu açıdan HAÖ'lü en korkulan atağıdır. Neyse ki larinks ödemi HAÖ ataklarının %1'inden daha azında görülür; bununla birlikte bu nadir olay eğer dikkatli izleme ve tedavi sağlanmazsa ölüme yol açabilir^[14]. HAÖ'de güncel tedavilerin olmadığı yıl-

larda HAÖ'lü olup da tedavi almayan aile bireylerinin 1/3'ünde asifiksi öyküsü bulunduğu bildirilmiştir. Tanı konmamış HAÖ'lü mortalite %50'ye kadar çıkabilmektedir. Çoğu HAÖ olgusunda larinks ödemi saatler içinde gelişirken bir saatten daha kısa sürede gelişen hava yolu obstrüksiyonu da tanımlanmıştır^[21].

Nadir Semptomlar

Ataklar bunlarla da sınırlı olmayabilir ve vücudun hemen her yerinde anjiyoödem atakları ve bunların neden olduğu klinik tablolar gelişebilir^[22]. Bu tür ataklar genellikle daha nadirdir. Mesane ve üretrada mukozal ödeme bağlı idrar retansiyonu, ağrı ve anüri; nörolojik etkilenmeye bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları, ataksi, hemiparezi ve nöbet; ağırlı kas şişlikleri; omuz veya kalça şişliği veya plevral efüzyon görülebilir.

ATAKLARI NE BAŞLATIR?

Atakları neyin başlattığı konusu her zaman net olmamakla birlikte olguların 1/3'ünde basınç veya travma; yine 1/3'ünde stres tetikleyici faktör olabilir^[18]. Özellikle orofarinks cerrahisi ve diş çekimi gibi medikal girişimler atakları tetikleyebilir. Hastalar genellikle bu tür girişimlerle ilgili olumsuz tecrübeler yaşamışlardır ve bu nedenle diş doktoruna gitmekten çekinebilirler. Bunun dışında infeksiyonlar, ACE inhibitörleri ve hormonal tedaviler de atağı uyurabilir^[23-25]. Östrojenler atak sıklığı ve şiddetinde artışa neden olur. Çoğu kadın atak sıklıklarının mens zamanında arttığından yakınır ve bazı kadınlarda sadece östrojen içeren doğum kontrol haplarının kesilmesi hastaların ataklarını sonlandırabilir. Olguların önemli bir bölümünde herhangi tetikleyici faktör olmaksızın spontan ataklar gelişebilir.

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

HAÖ'lü olgularda diğer önemli bir özellik bu olgularda otoimmün hastalıkların insidansının daha fazla olmasıdır^[26,27]. HAÖ'lü olguların %12'sinde görülen bu otoimmün hastalıkların spektrumu oldukça geniştir (glomerülonefrit, SLE, tiroid hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vb.). Genellikle klinik daha hafif seyreder.

C1 İNHİBİTÖR NEDİR? EKSİKLİĞİNDE NEDEN ANJİYOÖDEM ATAKLARI GELİŞİR?

C1 inhibitör eksikliğin nasıl olup da böyle bir kliniğe neden olduğunu daha iyi anlayabilmek için C1 inhibitörün ne olduğuna bir göz atmak yararlı olabilir.

C1 inhibitör serpin ailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür^[12]. Pek çok proteaz aktivitesini baskılayıcı görevi olan bu alfa2 globulin, 11. kromozomda (11q12-13.1) kodlanır ve başlıca karaciğerde üretilir. C1 inhibitörün tam eksikliği bildirilmemiş olsa da, tek bir alleldeki mutasyon C1 inhibitör geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olmaktadır^[28]. Genin mutasyona yüksek eğilim gösterdiği bilinmektedir. Bugüne kadar bu bölgede pek çok mutasyon tanımlanmıştır (Ekim 2009 tarihinde 45 majör, 238 minör mutasyon; <http://hae.enzim.hu>).

C1 kompleman sisteminin bir proteindir ve dolaşımında inaktif haliyle bulunur. Bu protein immünolojik olaylar sırasında aktif hale geçer ve kendinden sonra gelen iki proteini, C4 ve C2'yi yıkar. C1 inhibitör klasik kompleman yolunun temel regülatörüdür. C1 inhibitör aktive C1r ve C1s'yi bloke ederek (bu serin proteaz inhibitörünün adı zaten buradan gelmektedir) C4 ve C2'nin oluşmasını engeller. Böylece klasik kompleman yolunun aktive olması baskılanır. Bu nedenle HAÖ'lü olgularda C4 ve C2 atakları arasında dahi hemen her zaman düşük düzeydedir. Kompleman kaskadında C2'yi takip eden protein C3'tür. C3'ün kendi kontrol proteinleri bulunduğu için düzeyleri hemen her zaman normaldir. C1 inhibitör aynı zamanda mannan bağlayıcı lektin ile ilişkili proteaz-2 (MASP2)'yi de inhibe ederek, kompleman aktivasyonunu inhibe etmektedir^[29].

C1 inhibitör adını aldığı C1 inhibisyonu dışında kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi ve fibrinolitik sistemi gibi pek çok önemli sistemin de kontrolünü sağlamakla görevlidir^[28]. C1 inhibitör bu sistemleri değişen oranlarda kontrol altında tutar. C1 inhibitör plazma kallikreini ve FXIIa'nın inhibisyonundan büyük ölçüde so-

rumludur; bu nedenle kontak sistem aktivasyonunun temel regülatörü olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı kişilerde az miktarda FXII'nin sabit bir şekilde faktör XIIa'ya otoaktivasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu otoaktivasyondan, muhtemelen dolaşan FXII'nin negatif yüklü yüzeylerle tekrarlayan teması sorumludur. Bu nedenle faktör XIIa ve bir diğer aktif metabolit olan faktör XIIIf aktivasyonu, bir pozitif geri beslenme halkası oluşturarak daha fazla oranda faktör XII'nin aktifleşmesine neden olur. C1 inhibitör, FXII inaktivasyonunda temel bir rol üstlendiği için, C1 IHN düzeyindeki veya aktivitesindeki bir azalma, anlamlı miktarda FXIIa ve FXIIIf oluşmasına yol açar. Travma ve cerrahi müdahaleler, büyük oranda negatif yüklü doku ve endotelial yüzeylerin açığa çıkmasına ve FXII aktivasyonuna neden olmaktadır. Prekallikreinin kallikreine dönüşümü FXIIa bağımlıdır. Kallikrein ise yüksek molekül ağırlıklı plazma kininogenini yıkarak bradikinin açığa çıkmasına neden olur.

İn vitro olarak C1 inhibitör aynı zamanda plazmin ve plazminojen aktivatörü gibi proteazları da inaktive eder. Kallikrein plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin, FXII'yi aktive eder, prekallikreini yıkarak daha fazla kallikrein oluşumuna neden olur. İn vivo olarak plazmin büyük oranda alfa2 antiplazmin ile inhibe edilir ve C1 inhibitör burada büyük rol oynamaz. HAÖ atakları sırasında hem koagülasyon hem de fibrinolitik sistemin aktivasyonu söz konusudur^[28]. Bu aktivasyonun atakları tetikleyip tetiklemediği veya C1 inhibitörün bu sistemlerin kontrolünde temel rolü olduğu bilgisi net değildir.

Anjiyoödem Ataklarından Sorumlu Temel Mediyatör Bradikininindir

Her ne kadar kompleman sisteminin aktivasyonu HAÖ'de atakların başlamasına veya şiddetine katkıda bulunuyor olabilse de, anjiyoödeme neden olan vasküler permeabilite artışı, kontak sistemin veya kallikrein-kinin yolunun ürünleriyle ilişkilidir. C1 inhibitör plazma kallikreini ve pıhtılaşma faktörü FXIIa'nın inhibisyonunu sağlayarak, kontak sistemi önemli öl-

çüde kontrol eder. Bu inhibisyon bradikinin oluşumunu baskılar. Bradikinin kontak sistemin aktivasyonu sonucu oluşan bir nanopeptiddir. Vasküler endotel hücrelerinde bulunan B2 reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilite artışına ve dolayısıyla ödeme yol açar^[22]. HAÖ'lü olgularda bradikinin seviyeleri akut olarak yükselir^[30]. HAÖ ataklarında açığa çıkan bradikinin, vasküler permeabiliteyi artırarak ödem, şişlik ve asit gelişimine, vazodilatasyon yaparak hipotansiyona, nonvasküler düz kaslarda kasılmaya neden olarak spazm gelişimine neden olmaktadır. Son çalışmalar, HAÖ'lü olgularda rol alan temel mediyatörün bradikinin olduğuna işaret etmektedir^[31].

Sonuç olarak, C1 INH eksikliğinde gelişen ödem, lokal bradikinin üretiminden kaynaklanmaktadır. Kontak sistemin aktivasyonu, faktör XII aktivasyonuna ve kallikrein oluşumuna neden olmakta, kallikrein de faktör XII aktivasyonunu potansiyelize ederek resiprokal aktivasyona neden olmaktadır. Kallikreinin etkisiyle yıkılan yüksek molekül ağırlıklı kininojen bradikinin yapımına neden olarak anjiyoödem tetiklemektedir. Hastaların ataklarının dış çekimi veya cerrahi müdahale gibi travmaların ardından tetiklenmesi, kontak sistemin ve dolayısıyla kinin sisteminin harekete geçmesi ile ilişkilidir.

HEREDİTER ANJİYOÖDEMDE TANI

Tanıdaki en büyük sorun HAÖ'nün akla gelmemesidir. Bu nedenle tanı sıklıkla gecikir. Semptomların başlamasıyla tanı arasında geçen süre 1977 yılında ortalama 22 yıl iken; 2005 yılında hala 10 yılın üzerindedir.

Ne Zaman Hereditör Anjiyoödem Düşünülmeli?

HAÖ'lü olguların genellikle tipik bir öyküleri bulunur. Genellikle çocukluk çağlarından itibaren ürtikerin eşlik etmediği, zaman zaman solunum sıkıntısına neden olabilen rekürren anjiyoödem veya abdominal ağrı atakları olan olgularda, özellikle aile öyküsü de mevcutsa bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Tanı laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır.

C4 Tarama Testidir

HAÖ'lü olguların hemen tümünde 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 (%2), ataklar arasında C4 düzeyleri normal sınırlarda bulunabilir^[17]. Atakları sırasındaysa C4 düşüktür; bu nedenle bir anjiyoödem atağı sırasında saptanan normal C4 düzeyleri Tip I, Tip II ve kazanılmış anjiyoödem tanılarını dışlar.

C1 İnhibitör Düzeyi ve Fonksiyonu Tayini ile Tanı Konulur

Bunu takiben C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu ölçülmesi, hem tanıyı koydurur hem de Tip I (C1 inhibitör düzeyi düşük, C1 inhibitör fonksiyonu azalmış) ve Tip II HAÖ (C1 inhibitör düzeyi normal, C1 inhibitör fonksiyonu azalmış) arasında ayırımın yapılmasına olanak tanır^[32]. Hastaların C1 inhibitör düzeylerinin %50 civarında olması beklenir. Ancak tedavi edilmemiş olgularda C1 inhibitör düzeyleri %5-30 arasında bulunmaktadır^[33,34]. Bu durum olasılıkla C1 otoaktivasyonu sonucu C1 inhibitörün tüketilmesi ve/veya C1 inhibitör mRNA'sının down regülasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Kliniğin şiddetiyle C1 inhibitör düzeyi arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır.

Fonksiyonel C1 inhibitör testi, C1 inhibitör düzeyi testine göre daha az güvenilir bir testtir. Günümüzde ELISA yönteminden çok kromojenik testin yapılması yönünde görüşler ağırlık kazanmaktadır. HAÖ tanısında kullanılan bu testler bir yaşın altındakilerde genellikle uygun sonuçlara yol açabilir (yalancı negatif). Testler tanıyı doğrulamak için bir kez daha tekrarlanmalıdır.

Nadir olarak C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu normal olan olgular bulunabilir. Bunların hepsinde değil ama bir kısmında FXII mutasyonu bulunur (Tip III HAÖ)^[35]. Tip III HAÖ tanısında genetik araştırma gerekebilir. Tip III HAÖ klinik olarak ilk iki tipe benzese de bazı farklılıklar da bulunur (Tablo 1)^[36].

Tablo 1. Tip 3 HAÖ'nün Tip 1 ve Tip 2'den farklılıkları

C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normaldir.
Özellikle kadınlarda görülür.
Semptomlar erişkin çağda başlar; 10 yaşın altında başlaması nadirdir.
Semptomsuz entervaller daha fazladır.
Semptomlar daha seyreklerdir.
Yüzde şişme (dudak şişmesi) daha sıktır.
Tekrarlayan dil şişmesi başta gelen semptomdur.
Abdominal ataklar daha seyreklerdir.
Eritema marginatum yoktur.
Dil ödemi asifiksi takip edebilir.
Deri şişliklerinde hemoraji olabilir.

AYIRICI TANI

Diğer anjiyoödem tipleri klinik öykü ve laboratuvar yöntemleriyle HAÖ'den kolaylıkla ayırt edilebilir (Tablo 2, 3)^[13].

TEDAVİ

Şunu bilmek gerekir ki diğer anjiyoödemlerin tedavisinde kullanılan tedaviler (kortikosteroidler, antihistaminler ve epinefrin) HAÖ'nün tedavisinde etkili değildir. Bu durumda bu hastaları nasıl tedavi etmeliyiz?

HAÖ'de tedavi yaklaşımı dört basamak altında toplanabilir:

1. Korunma,
2. Akut atakların tedavisi,
3. Uzun süreli profilaksi,

Tablo 2. Klinik özelliklerine göre herediter anjiyoödem ayırıcı tanısı

Semptom ve bulgu	Herediter anjiyoödem	Kazanılmış anjiyoödem	Allerjik
Anjiyoödem	+	+	+
Ürtiker	Ø	Ø	Genellikle
Başlangıç yaşı	3-20	> 50	Her yaş
Aile hikayesi	Sıklıkla	Ø	Değişken
Anjiyoödem lokalizasyonu	Her yer	Her yer	Özellikle yüz ve dudaklar
Travmayla tetiklenme	+	+	Ø
Şişliğin süresi	48-72 saat	48-72 saat	2-48 saat
Epinefrin, antihistaminik ve steroide yanıt	Ø	Ø	+

Tablo 3. Laboratuvar bulgularına göre anjiyoödemlerin ayırıcı tanısı

Anjiyoödem	C4	C1 inhibitör	C1 inhibitör fonksiyonu	C1q
Tip I herediter anjiyoödem	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Normal
Tip II herediter anjiyoödem	Azalmış	Normal	Azalmış	Normal
Tip III herediter anjiyoödem	Normal	Normal	Normal	Normal
Kazanılmış C1 inhibitör eksikliği	Azalmış	Azalmış veya normal	Azalmış	Azalmış
ACE inhibitörlerine bağlı	Normal	Normal	Normal	Normal
İdiyopatik anjiyoödem	Normal	Normal	Normal	Normal
Allerjik anjiyoödem	Normal	Normal	Normal	Normal
NSAİ'ye bağlı anjiyoödem	Normal	Normal	Normal	Normal

NSAİ: Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar.

4. Akut atakların önlenmesi için kısa süreli profilaksi.

Korunma

Korunma tedbirleri, hastalığın hastalara ve hasta yakınlarına anlatılmasını içeren eğitimle başlar. Atakları tetikleyen etmenlerin hastalara öğretilmesi gerekir. Larinks ödemi riskinden ve dış çekimleri dahil orofarinks girişimlerinin tehlikesi hastalara açık bir şekilde anlatılmalıdır. Bazı ilaçların atakları tetikleyebileceği akıldaki tutulmalıdır. Özellikle doğum kontrol hapları ve östrojen içeren hormon preparatlarından uzak durulması gereklidir^[37]. ACE inhibitörler atakları tetikleyebileceğinden bu hastalarda kontrendikedir^[38]. Hasta bireylerin aile bireylerinin taranması yine bu başlık altında incelenmelidir; çünkü tanı almamış bireylerde ölüm riski %50'lere kadar yükselebilmektedir. Bu hastaları takip eden doktorların sağlayabilecekleri önemli bir katkı, bu hastalara hastalıklarının ne olduğunu bildiren ve acil durumlarda hangi ilaçları nasıl kullanacağını gösteren bir kart hazırlamaları olabilir.

Akut Atakların Tedavisi

Akut atakların tedavisi HAÖ tedavisinde en az yüz güldüren tedavi alanını oluşturur. Bu nedenle çoğu ülkede semptomatik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır: İntravenöz (IV) sıvı verilmesi, ağrı kesiciler, antiemetikler vb. Abdominal ağrı atakları narkotik analjezikleri gerektirebilir^[12]. Atak sırasında çok erken uygulanan narkotik analjeziklerin sebebi bilinmeksizin atakları sonlandırabileceği bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında narkotik analjezik bağımlılığı gelişebileceğini göz önünde bulundurmak gerekir.

Acil servislerde hastaların çoğu epinefrin, antihistamin ve glukokortikoidlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Ama bu ilaçların, akut atakların tedavisinde etkili olduklarına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bazı yazarların epinefrin için "hiç yoktan iyidir" şeklinde görüşleri bulunmaktadır^[12].

Solunum güçlüğü olan hastalarla, sekresyonları yutamayan ve ses tonları değişen hastalarda solunum yollarında sorun vardır; bu du-

rum hava yolu tam kapanmadan nazotrakeal entübasyonu gerektirir. Eğer solunum yoluyla ilişkili olası bir etkilenim söz konusuysa, nazotrakeal entübasyon için ilgili birimlerin uyarılması yerinde olur. Neyse ki entübasyon veya trakeostomi nadiren gerekir; ancak her laringeal ödemi atağı oldukça ciddiye alınmalıdır^[12]. Travma anjiyoödem ataklarını tetikleyebileceği için entübasyon veya trakeostomi açılmasının hemen yapılamayacağı koşullarda solunum yollarının doğrudan muayenesinde kaçınmak yerinde olur.

Eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak üzere uygulanan taze donmuş plazma, çoğu 45 dakika içinde olmak üzere, sıklıkla ataklarda düzelme sağlar; ancak bazı hastalar için plazmada bulunan kinin substratlarına bağlı atağın daha da kötüleşebileceği gerçeğini göz ardı etmemek gerekir^[12,39].

Kullanıma yeni sürülen bir grup ilaç akut atakların tedavisinde oldukça etkin gözükmektedir (Tablo 4). Bu ilaçlardan bir grubu C1 inhibitör yerine koyma tedavisidir. Diğer grup ilaçlar ise anjiyoödemden temel sorumlu mediyatör kabul edilen bradikinin yolağını kontrol eden bradikinin reseptör antagonistleri ve kalikreinin inhibitörleridir. Bu ilaçların tümü akut atakların tedavisi için geliştirilmiştir ve bir tanesi (Cinryze) HAÖ profilaksisi için de "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onay almıştır.

C1 Inhibitörler

1980'li yıllarda kan donörlerinden elde edilen pürifiye C1 inhibitörün, atakları sonlandırıldığı bildirildi^[40]. O yıllarda ürün Amerikan Kızıl Haç'ı tarafından üretiliyordu. Daha sonra HIV keşfedildi ve üretim durduruldu. Hollanda Kızıl Haç'ı ve CSL Behring isimli firmaysa Avrupa'da C1 inhibitörü üretti ve bu ürün 25 yılı aşkın bir süredir Avrupa'da akut atakları tedavi etmek için kullanımda bulunmaktadır. Günümüzde, bu ilacın bulunduğu ülkelerde, akut atakların tedavisinde ilk sırada C1 inhibitör yerine koyma tedavisi yer almaktadır. 500-2000 U C1 inhibitörün IV verilmesini takiben ataklar 30-60 dakika içinde düzelmeye başlar.

Tablo 4. Hereditör anjiyödem tedavisinde yeni ilaçlar

Yeni ilaçlar ^[44]	İlaç	Etki mekanizması	Kullanım yolu	Yarı ömür (saat)	Güvenlik
CSL Behring	Beriner P	C1 esteraz inh	IV	36-48	Ciddi yan etki bildirilmedi
Lev	Cinryze	C1 esteraz inh	IV	36-48	Ciddi yan etki bildirilmedi
Sanquin	Cetor	C1 esteraz inh	IV	36-48	Ciddi yan etki bildirilmedi
Pharming	Rhucin	Rekombinant C1 esteraz inh	IV	3	Çok güvenli; teorik olarak tavşan proteinlerine duyarlılık ve anafilaksi
Dyax	Ecallentide	Kallikrein inh	SC	2-4	Çok güvenli; Faz III çalışmalarında anafilaksi yok
Jerini	Icatibant	Bradikinin 2 reseptör antagonisti	SC	2-4	Lokal reaksiyon; ciddi yan etki yok

Günümüze kadar yaklaşık 100.000.000 üniteden fazla kullanılmış olmasına rağmen pastörize edilmiş C1 inhibitörlerin viral transmisyonuna neden olduğuna dair bir rapor yoktur^[41]. Yan etkiler nadirdir ve anafilaktoid reaksiyon (hızlı ve oda ısısına getirmeden infüzyona bağlı), inhibitör antikor oluşması, lokalize kızarıklık, ateş, baş ağrısı, yorgunluğu kapsar^[42,43].

Ülkemizde akut atak tedavisinde kullanıma sunulmuş olan C1 inhibitör preparatı Cetor akut atak tedavisinde 1000 U önerilmektedir. Cetor'un oda ısısına getirildikten sonra yavaş infüzyon şeklinde verilmesi (1 mL/dakika) gerekmektedir.

Rekombinant teknolojisiyle üretilen bir C1 inhibitör preparatı Rhucin transgenik tavşanlardan elde edilmektedir. Yarılanma ömrü, plazmadan elde edilen ürünlerle karşılaştırıldığında daha kısadır (48 saate karşın 3 saat). Akut ataklarda 100 U/kg kullanılması önerilmektedir. Bu ilacın etkili olduğu ve ciddi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmektedir. Etkisi 30-60 dakikada başlar ve çoğu atak dört saat içinde sonlanır^[44].

Kinin Yolağı İnhibitörleri

HAÖ atakları temel olarak kinin oluşturan sistemle ilişkilidir. Yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşturan enzim olan kallikreini inhibe eden yeni bir peptid (DX88-Ecallentide) ve bradikinin tip 2 reseptör antago-

nisti (Icatibant) ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

DX-88 (Ecallentide): Plazma kallikreinin güçlü ve spesifik inhibitörü olan DX-88 akut atakları etkili bir şekilde düzeltir^[45]. IV uygulanması gereken C1 inhibitörlerin aksine subkütan uygulanma (30 mg) avantajına sahiptir. Anlamli etki 149 dakikada başlar ve ciddi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmektedir^[46]. Bu ilaç henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ilacın kullanımıyla ilgili ürünün dondurulmuş olması, bazı hastalarda allerjik reaksiyona yol açabilmesi ve kısa yarılanma ömrü gibi bazı kısıtlayıcı noktalar da bulunmaktadır.

Icatibant (Firazy): Bu gruptaki diğer ilaç Icatibanttır (Firazy). Bu ilaç bradikinin iki reseptörünün (BK2R) güçlü ve spesifik inhibitörüdür. Uygulamayı takiben semptomlarda klinik olarak anlamli düzelmeye 1.16 saatte (tedavisiz araklarda 42.01 saat) meydana gelir^[47]. Subkütan uygulama avantajına sahiptir. Bu ilacın başka avantajları da bulunur. Bunlardan ilki adrenal otoenjektörlerinde olduğu gibi önceden hazırlanmış şırınga şeklinde bulunmaları; diğeri oda ısısında saklanabilmeleridir. Sonuçta bu ilaçlar hasta tarafından kolaylıkla taşınıp uygulanabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda enjeksiyon yerinde ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Bu ilaçla ilgili diğer bir sorun yarılanma ömrünün kısa olması ve bu durumun ribaunt atak için potansiyel zemin oluşturabilme riskidir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki faz III çalışmalarında bu ilaç primer sonuca ulaşmadığı için "onaylanmaz" belgesi almıştır ve yeni faz III çalışmalar için planlar yapılmaktadır^[48]. Her ne kadar Icatibant, Avrupa'da kullanım onayı almış olsa da; bu iki ilaç henüz, ülkemiz de dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımda bulunmamaktadır.

Bu ilaçların yaygınlaşmasıyla önümüzdeki yıllarda HAÖ'nün akut tedavisinde önemli değişiklikler yaşanacağı umut edilmektedir.

Uzun Süreli Profilaksi-Kime?

Hangi hastaya uzun süreli profilaksi tedavisi başlanması gerektiği sorusu tartışma konusudur. Orta-şiddetli atakları olup hayat kaliteleri bozulan ve özellikle solunum yolu atağı olan olguların bu tedavi için aday olduğu söylenebilir. Her ne kadar, uzun süreli tedavi her hasta için kişiselleştirilmeliyse de, bu tedavi için adaylar ayda birden fazla atak yaşayan, ayda beş günden fazla bu ataklardan etkilenen veya solunum yolu obstrüksiyonu öyküsü bulunan hastalardır^[17]. Ne var ki bazen tıbbi karar verme kolay olmayabilir. Bazı hastalar yakınlarının atakla öldüklerini görmüş olabilir veya kendileri çok ciddi atak yaşamış olabilirler. Bu kişilerde de uzun süreli, profilaksi düşünülebilir. Ataklar seyrekse, hafifse ve larinks ödemi hiç olmadıysa bu olgularda düzenli tedavi gerekmez.

Uzun süreli profilaksiste üç grup ilaç kullanımdadır. Bunlar anabolik steroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörlerdir (Tablo 5).

Atenüe androjenler: Östrojenlerin HAÖ'yü kötüleştirilmesi, gebelik sırasında atakların azalması, doğum travmasının atağa neden olmaması ve klinik semptomların puberteyle birlikte kötüleştiğine ait gözlemler, dikkati hormonal tedaviye yönlendirmiştir^[18]. 17 α -alkile androjenler (atenüe androjenler) günümüzde HAÖ'nün uzun ve kısa süreli profilaksisi için uzun süredir kullanılan ilaçlardır. Atenüe androjenlerin yan etkileri her zaman dikkat çekici olmuştur. Danazol, stanozolol ve oksandrolon gibi daha yeni sentetik 17 α -alkile androjenlerin ise yan etkileri belirgin şekilde daha azdır. Bugün için bu ilaçların etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte, androjenik etkisi zayıflatılmış ve bir oral kontraseptif olarak üretilen gonodaotropin inhibitörü danazolün C1 inhibitör ve C4 düzeylerini düzeltme eğiliminde olduğu bildirilmektedir.

Danazol ve stanozolol bu endikasyon için FDA onayına sahipken; oksandrolon ve metiltestosteronun FDA onayları bulunmamaktadır^[12]. Oksandrolon, özellikle çocukluk çağının HAÖ tedavisinde önerilmektedir^[49].

Bir hasta için profilaksiste hangi dozun yeterli olduğunu önceden bilmek neredeyse imkansızdır. Tedavinin amacı C1 inhibitör düzeylerini normal seviyelere çıkarmak değil, atakları kontrol altına almaktır. Bu nedenle takibin C1 inhibitör düzeyiyle değil, klinikle yapılması önerilmektedir.

Tablo 5. Hereditör anjiyödem profilaksisinde kullanılan ilaçlar

17 α -alkile androjenler ^[12]	Erişkin dozu	Pediatrik dozu	FDA onayı	
			Erişkin	Çocuk
Danazol	200 mg/g (100 mg/3 günde 1-600 mg/g)	50 mg/g (50 mg/g-200 mg/g)	Var	Yok
Stanozolol	2 mg/g (1 mg/3 günde 1-6 mg/g)	< 6 yaş: 0.5-1 mg/g > 6 yaş: 0.5-2 mg	Var	Var
Oksandrolon	10 mg/g (2.5 mg/3 günde 1-20 mg/g)	0.1 mg/kg	Yok	Yok
Metiltestosteron (Sadece erkeklerde)	10 mg/g (5 mg/3 günde 1-30 mg/g)	Önerilmez	Yok	Yok

Ülkemizde danazolün hereditör anjiyödem tedavisinde endikasyonu bulunmaktadı.

Danazolün HAÖ profilaksisinde kullanılmasıyla ilgili iki protokol önerilmektedir (Tablo 6). Bunlardan Milan protokolünde tedaviye yüksek dozdan başlanılmakta ve kontrol sağlandıkça doz en etkin düşük doza çekilmektedir.^[50] Budapeşte protokolünde ise yan etkileri en aza indirmek önceliklidir ve dozun kontrolü sağlayan etkin doza kadar yükseltilmesini öngörür^[51].

Atenü androjenlerin gebelik, laktasyon, meme ve prostat kanseri gibi bazı kontrendikasyonları bulunur. Çocuklardaki kullanımı da epifizyal erken kapanmaya yol açmaları nedeniyle uygun değildir. Bunun dışında bazı yan etkileri tedavide kısıtlayıcı olabilmektedir. Danazol alan hastalarda en sık rastlanan yan etki kilo alımıdır. Maskülenizasyon, baş ağrısı, libido kaybı veya libidoda artış, kıllanmada artış, saç kaybı, göğüslerde küçülme, menstrüel düzensizlik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (peliosis hepatitis dahil), kolestatik sarılık, hepatik adenomlar ve serum lipid düzeylerinde bozulma, polistemi, hipertansiyon, aterogenez ve hemorajik sistit görülebilir^[17]. Düşük orta doz androjen profilaksisi genellikle erkek hasta-

lar tarafından daha iyi tolere edilir. Kadın hastalardaysa kıllanmada artış, seste kalınlaşma ve mens düzensizlikleri nedeniyle daha zor tolere edilebilmektedir. Genellikle bir androjenden diğerine geçilmesi, ilaç toksisitesini azaltmamaktadır. Anabolik steroid alan olguların düzenli aralıklarla takibi önerilmektedir. Bunun için altı ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve idrar analiziyle < 200 mg/g alanlarda yıllık; daha yüksek doz alanlarda altı ayda bir batin ultrasonu takibi uygun olur^[17].

Antifibrinolitik ilaçlar: ε-aminokaproik asit ve traneksamik asit gibi antifibrinolitikleri HAÖ tedavisinde FDA tarafından onaylanmamış olsalar da bu hastaların profilaktik tedavilerinde kullanılmaktadır (Tablo 7)^[12]. Çalışmalar bir fibrinoliz inhibitörü olan ε-aminokaproik asidin HAÖ'de etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilacın yakın akrabası olan traneksamik asit daha da etkin gözükmektedir. Bu ilacın ülkemizde HAÖ tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır. Bu ilaçlar atakların önlenmesinde androjenler kadar başarılı gözükmemekle birlikte hamile kadınlar, çocuklar ve androjen-

Tablo 6. Danazolün HAÖ profilaksisinde kullanımı ile ilişkili iki protokol örneği

Milan Protokolü	Budapeşte Protokolü
<ul style="list-style-type: none"> • 400-600 mg/g danazol bir ay • Her ay 1/3 veya 100 mg azalt • 200 mg/g'dan itibaren her iki ayda bir 50 mg azalt (100 mg'ın altına inene kadar) • En düşük idame dozu 50 mg/g haftanın 5 günü • Senede altı ataktan fazla tekrar-dozu artır 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/g danazol bir ay • Yanıt yoksa 300 mg/g 2-4 hafta • Yanıt yoksa 400 mg/g 2-4 hafta • 200 mg/g ile kontrol sağlandıysa; <ul style="list-style-type: none"> -Bir ay boyunca 100 mg/g'a azalt • 100 mg/g ile kontrol sağlandıysa; <ul style="list-style-type: none"> -50 mg/g veya 100 mg her 2 günde 1 • Prodromal semptomlar başlarsa dozu birkaç günlüğüne iki katına çıkar

Tablo 7. HAÖ profilaksisinde kullanılan antifibrinolitikler

Antifibrinolitikler ^[12]	Erişkin dozu	Pediatrik dozu	FDA onayı	
			Erişkin	Çocuk
ε-aminokaproik asit	2 g, günde 2 defa (1 g-4 g günde 2 defa)	0.05 g/kg günde 2 defa (0.025 g-0.1 g/kg günde 2 defa)	Yok	Yok
Traneksamik asit	1 g günde 2 defa (0.25 g-1.5 g günde 2 defa)	20 mg/kg günde 2 defa (10 mg/kg-25 mg/kg günde 2 defa)	Yok	Yok

leri tolere edemeyen hastalar için bir alternatif olabilir. Özellikle profilaksi gereken Tanner Puberte V evresinin altındaki çocuklarda tercih edilebilir.

Bununla beraber bu ilaçların da bulantı, vertigo, ishal, postüral hipotansiyon, yorgunluk, kas krampları, kas enzimlerinde yükselme ve tromboza eğilim gibi yan etkileri bulunur^[12]. İleri yaş, eski tromboz öyküsü ve pıhtılaşmaya eğilim bu ilaçlar için kısıtlayıcı durumlardır.

C1 inhibitör: Yakın zaman önce FDA C1 inhibitör yerine koyma tedavisinin (Cinryze) HAÖ profilaksisinde kullanılmasını onaylamıştır. Bu durum androjenleri tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanılmasının uygun olmadığı hastalar için bir fırsat olmuştur. Bu durumda 1000 U C1 inhibitörün her üç veya dört günde bir uygulanması önerilmektedir^[52]. Profilaksi için C1 inhibitöre ihtiyaç duyan hastalar bir ayda çok sayıda atak geçiren hastalardır. Ayda birden az atak tanımlayan hastalarinsa herhangi profilaktik tedavi almamaları gerektiği yönünde görüşler bulunmaktadır. Bu durumun istisnaları da yok değildir. Seyrek atak tanımlayan bazı olgular aile bireylerinin atakla ölümüne şahit olmuş veya kendileri bizzat çok zor ve hatta hayatı tehdit edici ataklar yaşamış olabilirler. Bu nedenle profilaksi kararı verilirken değişik faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekebilir. Türkiye’de Cinryze’in muadili olan Cetor, olasılıkla hastanede yatan hastaların akut tedavisinde ve preoperatif profilaksisi için uygunluk olacaktır.

Kısa Süreli Profilaksi

HAÖ’lü olgularda diğer bir tedavi yaklaşımı, atakları tetiklediği bilinen dış çekimi veya cerrahi operasyon gibi girişimler sırasında veya travmadan hemen sonra hastaların akut atak geçirmelerini önlemeye yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımına, kısa süreli profilaksi denilmektedir.

Cerrahi girişimden bir gece önce veya cerrahi günü iki ünite taze donmuş plazma verilmesinin, eksik olan C1 inhibitörü yerine koyarak atakları önlediği gösterilmiştir. En uygun olarak girişimden 1-12 saat önce bir-iki ünite uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Androjenler ve

plazmin inhibitörleri de profilakside kullanılabilir. Bu ilaçları girişimden beş-yedi gün kadar önce dozlarının artırılması (Danazol 200 mg/günde 3 defa gibi) ve girişimden sonra iki gün daha bu şekilde uygulanması sorunu çözebilir. Ancak tek başına bu tedaviye güvenilmesi gerektiği de bildirilmektedir^[53]. C1 inhibitör ABD’de profilaktik tedavi için onay almıştır ve girişimden 24 saat öncesine kadar hastalara uygulanabilir; ancak genel uygulamada girişimden bir saat kadar önce 500-1500 U verilmesi önerilmektedir. İhtiyaca göre bu doz üç-dört günde bir tekrarlanabilir^[12].

GEBELİK ve HEREDİTER ANJİYOÖDEM

Gebeliğin hastalık üzerine etkileri değişken olsa da, genellikle HAÖ’lü olgular gebelikte daha iyi hissederler^[54]. Sıklıkla ikinci trimestirden itibaren atak sıklıklarında azalma meydana gelir. Gebeliğin son dönemiyse neredeyse hayatlarındaki en iyi dönemdir. Genellikle menstrüasyon sırasında daha ciddi semptom yaşayan hastaların, gebelikte de daha ciddi semptomları olduğu kabul edilir. Bazen gebelik döneminde ataklar daha da kötüleşebilir. Bu durumda hastalığın tedavisi güçlüklerle neden olabilir. Anabolik steroidler gebelikte kontrendikedir. Bu durumda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Traneksamik asit 1-1.5 g; günde 2-3 defa ilk gün; sonrasında 0.5 g/günde 1-2 defa olmak üzere kullanılabilir^[55]. Hasta tromboz riski ve karaciğer etkileni açısından takip edilmelidir. C1 inhibitör veya taze donmuş plazma vermek diğer alternatiflerdir. Doğum travması genellikle atağı tetiklemez^[56]. Rejyonel anestezi tercih edilen yöntemdir. Doğumdan sonraki hafta ataklar tekrar başlayabilir. Bazı yazarlar doğum eylemi başladığında 500 veya 1000 ünite C1 inhibitör verilmesini önermektedir.

SONUÇ

Ürtiker olmaksızın anjiyoödem atakları bulunan, bu ataklara tekrarlayıcı karın ağrısının eşlik ettiği ve ailesinde benzer klinik yakınmaları bulunan hastalarda HAÖ düşünülmelidir. Tanıdaki en büyük zorluk, HAÖ’nün düşünülmemesidir. Konvansiyonel tedaviler atak sıklığı ve şiddetini azaltmada etkili olsa da; akut atak-

ların tedavisi için tüm hastaların kolaylıkla ulaşabileceği bir tedavi henüz bulunmamaktadır. HAÖ'nün patofizyolojisini hedef alan yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir ve bu tedaviler özellikle akut atakların tedavisinde oldukça etkili gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Temiño VM, Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121:282-6.
2. Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S2-S6.
3. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965;148:957-8.
4. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987-92.
5. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:709-24.
6. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7.
7. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, et al. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy* 1962;33:330-41.
8. Donaldson VH, Evans RR. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema. *Am J Med* 1963;35:37-44.
9. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
10. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:603-13.
11. Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkoot K, Jongjarearnprasert K. Angioedema: clinical and etiological aspects. *Clin Dev Immunol* 2007;2007:26438.
12. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
13. Zuraw BL. 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? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S13-S18.
14. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
15. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi H. Type I hereditary angio-oedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
16. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
17. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S30-S40.
18. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68.
19. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619-27.
20. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120(3):e713-22.
21. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54.
22. Davis AE III. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Mol Allergy* 2008;6:2.
23. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:589-93.
24. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacol* 1999;44:21-5.
25. Frank MM. Effect of sexhormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis Rheum* 1979;22:1295-9.
26. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, Lawley TJ, Santarella M, Hammer CH, et al. Immunoregulatory diseases associated with hereditary angioedema: clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:749-57.
27. Zuraw BL. Urticaria, angioedema, and autoimmunity. *Clin Lab Med* 1997;17:559-69.
28. Davis AE III. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S7-S12.
29. Davis AE III. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.

30. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1321-2.
31. 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). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
32. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007;149:513-6.
33. Cugno M, Zanichelli A, Foini F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009;15:69-78.
34. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper CA, Rosen FS. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983;71:1041-6.
35. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:709-24.
36. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;19:147-51.
37. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
38. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:725-37.
39. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383-8.
40. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980;44:299-301.
41. DeSerres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:247-54.
42. Bergamaschini L, Cicardi M. Recent advances in the use of C1 inhibitor as a therapeutic agent. *Mol Immunol* 2006;40:155-8.
43. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vaporheated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4.
44. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: a current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100 (Suppl 2):S41-S46.
45. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:416-22.
46. DX-88 for hereditary angioedema meets primary and secondary endpoints in phase 3 trial (EDEMA3) [press release]. Cambridge, Mass: Dyax Corp.; April 12, 2007. Drugs.com Website. Available at: http://www.drugs.com/clinical_trials/dx-88-hereditary-angioedema-meets-primary-secondary-endpoints-phase-3-trial-edema3-570.html
47. Bork K. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
48. Jerini announces positive results from two phase iii trials of icatibant for the treatment of hereditary angioedema [press release]. Berlin, Germany: Jerini AG; September 21, 2006. Available at: <http://primezone.com/newsroom/news.html?d=105611>
49. Church JA. Oxandrolone treatment of childhood hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:377-8.
50. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:221-7.
51. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153-61.
52. Zuraw B, Buse P, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Efficacy and safety of long-term prophylaxis with C1 inhibitor (C1INH) concentrate in patients with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:272.
53. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61.
54. Visy B, Füst G, Varga L, Szendei G, Takács E, Karádi I, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol* 2004;60:508-15.
55. Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: management. *Clin Exper Dermatol*. 2005;30:737-40.
56. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exper Immunol* 2005;139:379-94.