

Türkiye Klinikleri

İMMÜNOLOJİ ALLERJİ

ÖZEL

SAYI EDITÖRÜ - ISSUE EDITOR

Prof.Dr. Emine Nihal METE GÖKMEN (Ege Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

YAZARLAR - AUTHORS

Uzm.Dr. Şengül AKSAKAL (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, TRABZON)

Doç.Dr. F. Ömür ARDENİZ (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

Prof.Dr. Arzu BAKIRTAŞ (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım BD, ANKARA)

Prof.Dr. Suna BÜYÜKÖZTÜRK (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İSTANBUL)

Uzm.Dr. Hacer İlbilge ERTÖY KARAGÖL (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım BD, ANKARA)

Prof.Dr. Okan GÜLBAHAR (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İSTANBUL)

Prof.Dr. Ali KOKULUDAĞ (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

Prof.Dr. Emine Nihal METE GÖKMEN (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

Uzm.Dr. Zeynep PEKER KOÇ (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

Prof.Dr. Aytül Zerrin SİN (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, İZMİR)

Türkiye Klinikleri

İMMÜNOLOJİ ALLERJİ

ÖZEL

Türkiye Klinikleri tüm işlemlerini elektronik ortamda internet üzerinden yürütmektedir. İşlemlerinizi "kullanıcı adı ve şifrenizi" kullanarak www.turkiyeklinikleri.com adresinden yapabilirsiniz.

Yeni kayıt olmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresinden önce "Online Makale İşlemleri" butonuna daha sonra "Yeni Kullanıcı" linkine tıklayınız.

Sorularınız için;

Bilgi İşlem Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 115

e-posta: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine makale göndermek için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Makale İşlemleri" butonunu tıklayınız (Yalnız bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır).

Makale yazım kuralları için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Dergiler ve Kitaplar" butonundan ilgili derginin internet sitesine erişerek "Yazım Kuralları" linkini tıklayınız.

Makalelerle ilgili görüşmek için;

Yazı İşleri Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 119

e-posta: yazisleri@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayınlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Alışveriş" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 118

e-posta: abone@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 142

e-posta: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

YAYIN PERİYODU VE TÜRÜ: Türkiye Klinikleri İmmünoloji Allerji-Özel Dergisi; 6 ayda bir olmak üzere, yılda 2 sayı yayınlanır. Yerel süreli yayın.

YAYIN HAKKI: Türkiye Klinikleri İmmünoloji Allerji-Özel Dergisi'nde yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayıncının yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir. Dergide yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarları, ilan ve reklamlardan firmaları sorumludur.

Türkiye Klinikleri dergileri halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

Basıma verilmiş tarihi: 24.11.2014

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI
Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat
Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına
İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Dr. Mehmet Battin Akgül

Yönetim Yeri:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com



Türkiye Klinikleri

ISSN: 1308-1187

Online ISSN: 2146-8834

All procedures regarding Türkiye Klinikleri publications are online. Türkiye Klinikleri web site can be reached through www.turkiyeklinikleri.com, all transactions can be made with a user-name and password.

New Users; can be reached through <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. Use Online Article Submission link and then click on New Registration.

For questions and comments;

Data Processing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: bilgisistem@turkiyeklinikleri.com

To send articles to Türkiye Klinikleri Journals; click on Online Article Submission link at <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Rules and regulations for manuscript writing; can be reached through <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>. Use "Journals and Books" link to reach the list of journals. Click on related journal to reach "Editorial Policies" regarding the journal.

For question regarding manuscripts;

Manuscript Editing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: yazisleri@turkiyeklinikleri.com

To subscribe and to reach former issues of Türkiye Klinikleri Journals; click on "Online Subscription" at <http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html>.

To subscribe;

Subscription and Public Relations Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: abone@turkiyeklinikleri.com

To place advertisements;

Marketing Sales-Project Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

PUBLICATION TYPE AND PERIODS: Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy-Special Topics is published 2 times a year.

COPYRIGHT: All articles, drawings, figures and tables published in Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy-Special Topics cannot be reproduced in whole or in part without prior written permission from the publisher. Only for scientific purposes summarizing and quotations can be done with the condition of proper citations listed as references. Responsibility of the articles, figures and photos belongs to authors. And advertising parties are fully responsible for their advertisements.

Türkiye Klinikleri Journals cannot be sold by second parties, but will be distributed to persons in the related fields of health through subscriptions.

PUBLISHING HOUSE-PUBLISHER

On behalf of Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm
Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

General Manager:

Mehmet Battin Akgül, MD

Administration Address:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Turkey

Phone : +90 312 286 56 56

Fax : +90 312 220 04 70

e-mail : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri

İMMÜNOLOJİ ALLERJİ

ÖZEL

Cilt Vol 7 Sayı No 2 Yıl Year 2014

İÇİNDEKİLER CONTENTS

Sayı Editöründen

Emine Nihal METE GÖKMEN

1

Anjiyoödem Patogenezi

Pathogenesis of Angioedema

F. Ömür ARDENİZ

10

IgE Aracılı Ürtiker ve Anjiyoödem

IgE Mediated Urticaria and Angioedema

Zeynep PEKER KOÇ, Aytül Zerrin SİN

15

Kronik Ürtiker ve Anjiyoödem

Chronic Urticaria and Angioedema

Suna BÜYÜKÖZTÜRK

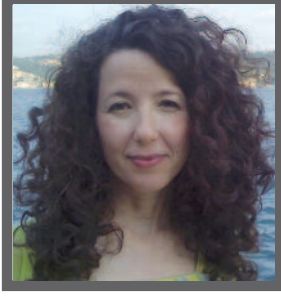
21

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlara Bağlı Ürtiker ve Anjiyoödem

Urticaria and Angioedema Induced by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Ali KOKULUDAĞ

- 26 **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı İzole Anjiyoödem**
Isolated Angioedema Induced by Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors
Ali KOKULUDAĞ
- 31 **Hereditör Anjiyoödem**
Hereditary Angioedema
Okan GÜLBAHAR
- 39 **Kazanılmış Anjiyoödem**
Acquired Angioedema
Zeynep PEKER KOÇ
- 45 **Erişkinlerde İzole Anjiyoödem Nedenleri**
Isolated Angioedema Causes in Adults
Şengül AKSAKAL, Zeynep PEKER KOÇ, Emine Nihal METE GÖKMEN
- 52 **Çocuklarda İzole Anjiyoödem Nedenleri**
Isolated Angioedema Causes in Children
Hacer İlbilge ERTÖY KARAGÖL, Arzu BAKIRTAŞ
- 60 **Ender Görülen Anjiyoödem Tabloları ve Anjiyoödemle Karışabilen Diğer Durumlar**
Rarely Seen Angioedema Syndromes and Other Conditions Mimicking Angioedema
M. Oktay TAŞKAPAN



Sevgili Meslektaşlarım;

2014 yılının sıcak bir yaz gününde hastalarımın bakmak için odama geldiğim sırada kapının önünde 20 yaşlarında, uzun boylu, uzun düz sarı saçlı çok güzel bir kızın beklediğini gördüm. Hastayı içeriye aldım ve öyküsünü dinlemeye başladım, son 2 aydır sadece haftada bir kez üst göz kapaklarında ödem yakınlıklarının olduğunu öğrendiğimde içimden “nedir bu genç kızların güzellik merakı” diye geçirdim. Hastayı muayene masasına aldığımda “sapaşğlam kız ama yine de muayene etmeliyim” diye düşünüyordum, her şey olağandı tansiyon, nabız, lenf bezi muayenesiAma ardından çok ilginç bir şey oldu hastanın sol akciğerinde solunum sesleri alınmıyordu, hastayı dakikalarca dinledim, ardından stetoskopu kontrol ettim, “bozuldu mu acaba?” diye düşündüm, ama hayır hastamın solda solunum sesi hiç alınmıyordu. Biraz telaşlandığımı gören annesi ve erkek kardeşi “önemli bir şey mi var doktor hanım?” diye sordular, ben de tek taraflı solunum seslerini alamadığımı ve hastayı yatırmanın uygun olacağını söyledim. Bugüne kadar 5 farklı doktora gittiğini anamnezden bildiğim hastaya “diğer doktorlar muayene ettikten sonra bir şey söylemediler mi?” diye sordum. Ancak hastayı doktorlardan hiçbirisi muayene etmemişti.... Yaklaşık 3 gün sonra hastanın MR raporunda vena cava superiora ve kalbe invaze olmuş bir tümöral oluşumun varlığından bahsediliyordu....Öyküsünde sadece haftada 1 kez üst göz kapağı şişliği olan bu genç hasta aslında agresif bir malignite nedeniyle gelişmiş vena cava superior sendromu vakasıydı.

İşte Türkiye Klinikleri’nin Anjiyoödem özel sayısı fikri bu hasta nedeniyle doğmuştur. Bu sayıda anjiyoödem kliniği ile başvuran hastalarda akla gelmesi gereken tüm hastalıklar, detaylıca ele alınmıştır. Her bir bölüm, konusunda uzman değerli meslektaşlarımın bilgi birikimi ve daha da önemlisi tecrübeleri eşliğinde hazırlanmış, sonuçta tüm doktorlarımızın pratikte yararlanabileceği bilimsel bir eser haline gelmiştir.

Anjiyoödem özel sayısının hayata geçirilmesinde değerli katkılarını esirgemeyen meslektaşlarım; Aytül SİN, Ali KOKULUDAĞ, Arzu BAKIRTAŞ, Hatice İlbelge ERTÖY KARAGÖL, Okan GÜLBAHAR, Oktay TAŞKAPAN, Ömür ARDENİZ, Şengül AKSAKAL ve Zeynep PEKER KOÇ’a, her bir yazının oluşumunu büyük bir titizlikle daha da önemlisi sabırla gerçekleştiren Sayın Ayfer KOÇ başta olmak üzere Türkiye Klinikleri Yazı İşleri Servisine, iç huzuru ile iş yerine gitmemde büyük payı olan yardımcım Gülseren KOZAN’a, güvenini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Erhan GÖKMEN’e ve son olarak da istemeyerek de olsa birlikte geçirebileceğimiz zamanlardan çaldığım ama yine de beni çok büyük bir sevgiyle kucaklayan sevgili kızım Ela GÖKMEN’e teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir anjiyoödem hastasının yanlış tanı almaması ve gözden kaçmaması düşüncesi ile hazırlanan anjiyoödem özel sayısının tüm meslektaşlarımıza ve dolayısıyla hastalarımıza faydalı olmasını diliyorum.

Sevgi ve Saygılarımla.

Prof.Dr. Nihal Mete GÖKMEN

Sayı Editörü

İMMÜNOLOJİ ALLERJİ

ÖZEL

YAYIMLANMIŞ ÖZEL SAYILAR

BÖCEK ALLERJİLERİ (2008)

Editör: Prof.Dr. Betül Ayşe SİN (Ankara Ü.T.F.)

MESLEKSEL ALLERJİLER (2008)

Editör: Doç.Dr. Osman ŞENER (GATA)

KRONİK ÖKSÜRÜK (2009)

Editör: Prof.Dr. Ercüment EGE (Uludağ Ü.T.F.)

SİGARA VE ALLERJİ (2009)

Editör: Prof.Dr. Füsün YILDIZ (Kocaeli Ü.T.F.)

ALLERJİK RİNİT (2010)

Editör: Prof.Dr. Bülent TOPUZ (Pamukkale Ü.T.F.)

ASTİM (2010)

Editör: Prof.Dr. Arzu YORGANCIOĞLU (Celal Bayar Ü.T.F.)

AEROBİYOLOJİ (2011)

Editör: Prof.Dr. Nihat SAPAN (Uludağ Ü.T.F.)

HEREDİTER ANJİYOÖDEM (2011)

Editör: Doç.Dr. Okan GÜLBAHAR (Ege Ü.T.F.)

ANTİALLERJİK AJANLAR (2012)

Editör: Doç.Dr. Zeynep Ferhan ÖZŞEKER
(Süreyyapaşa G.H.G.C.E.A.H.)

ALERJİ TESTLERİ (2012)

Editör: Prof.Dr. Cengiz KIRMAZ (Celal Bayar Ü.T.F.)

BESİN ALLERJİLERİ (2013)

Editör: Prof.Dr. E. Ümit BAĞRIAÇIK (Gazi Ü.T.F.)

TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ (2013)

Editör: Prof.Dr. Hüseyin TUTKAK (Ankara Ü.T.F.)

ANAFİLAKSİ (2014)

Editör: Doç.Dr. Aslı AKKOR GELİNCİK (İstanbul Ü. İstanbul T.F.)

ANJİYOÖDEM (2014)

Editör: Prof.Dr. Emine Nihal METE GÖKMEN (Ege Ü.T.F.)

YAYIMLANACAK ÖZEL SAYILAR

İMMÜNOLOJİK LABORATUVAR YÖNTEMLERİ (2015)

Editör: Prof.Dr. Hüseyin TUTKAK (Ankara Ü.T.F.)

İLAÇ ALLERJİLERİ (2015)

Editör: Prof.Dr. Aytül Zerrin SİN (Ege Ü.T.F.)

Anjiyoödem Patogenezi

Pathogenesis of Angioedema

F. Ömür ARDENİZ^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
F. Ömür ARDENİZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
tanmehomu@yahoo.com

ÖZET Anjiyoödem, subkutanöz ve submukozal dokuların vasküler permeabilitesindeki geçici artış nedeni ile gelişen lokalize ödemdir. Permeabilite artışından vazoaaktif substanslar sorumludur. Anjiyoödem mast hücre degranülasyonu veya kallikrein-kinin kaskadının aktivasyonu neticesi gelişmektedir. Gıda ve ilaçlara spesifik IgE aracılı allerjik reaksiyonların parçası olduğunda genellikle ürtiker de eşlik etmektedir. Nonsteroid-antiinflamatuvar ilaçların tetiklediği anjiyoödemde ise lökotrienler özel bir role sahiptir. Ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem, herediter (C1 inhibitör ve/veya fonksiyon eksikliği ile beraber veya C1 inhibitör normal), kazanılmış (C1 inhibitörü düşük, ACE inhibitör ilişkili ve idiyopatik histaminerjik veya idiyopatik non-histaminerjik) olmak üzere sınıflandırılabilir. Bradikinin, idiyopatik histaminerjik anjiyoödem dışındaki diğer formlarda patogeneze rol oynayan temel mediyatördür. Son yıllarda yürütülen çalışmalar herediter ve kazanılmış anjiyoödem patogeneze belirgin katkılar sağlamış ve bu sayede hastalara akılcı ve etkin tedavi modalitelerinin uygulanma ayrıcalığı elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; etioloji; herediter anjiyoödem; kazanılmış anjiyoödem

ABSTRACT Angioedema is a localized edema of the subcutaneous/submucosal tissues due to a temporary increase in vascular permeability following release of vasoactive substances. Angioedema can be caused by either mast cell degranulation or activation of the kallikrein-kinin cascade. Urticaria is usually accompanied when angioedema is a part of an allergic reaction stemming from specific IgE against foods and drugs. Leukotrienes are of special role in the nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced angioedema. Angioedema without wheals can be classified as hereditary (with C1 inhibitor deficiency or normal C1 inhibitor), acquired (C1 inhibitor deficient, ACE inhibitor-related, idiopathic histaminergic and idiopathic nonhistaminergic). Bradikinin is the main mediator playing role in the pathogenesis in all of these forms except for idiopathic histaminergic angioedema. The recent studies have provided substantial contribution to the enlightenment of both hereditary and acquired angioedema pathogenesis and thereby rendered possible to present reasonable and effective treatment modalities to the patients.

Key Words: Angioedema; etiology; hereditary angioedema; acquired angioedema

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):1-9

ANJİYOÖDEM PATOGENEZİ

Anjiyoödem, vazoaaktif mediyatörlerin neden olduğu geçici vasküler permeabilite artışından kaynaklanan, subkutan ve submukozal dokuların lokalize ve kendi kendini sınırlayan ödemidir.¹ Mast hücre degranülasyonu veya kallikrein-kinin kaskadının aktivasyonu ile gelişebilmektedir.² Birinci formda neden genellikle gıda veya ilaçlara karşı spesifik immünglobulin (Ig)E aracılığı ile gelişen al-

lerjik reaksiyonlardır ve çoğu olguya ürtiker eşlik etmektedir. Bradikinin veya histamin temel mediyatörler iken, özellikle siklooksijenaz inhibisyonuna sekonder anjiyoödem gelişiminde lökotrienler şüpheli mediyatör grubunda yer almaktadır.² Ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem, hereditör [C1 inhibitör (C1-INH) ve/veya fonksiyon eksikliği ile beraber veya C1-INH normal] ve kazanılmış [C1-INH düşük, “angiotensin converting enzyme” (ACE) inhibitör ilişkili ve idiyopatik histaminerjik veya idiyopatik nonhistaminerjik] olmak üzere sınıflandırılabilir.¹ Patogenez bu sınıflama baz alınarak anlatılacaktır.

HEREDİTER ANJİYOÖDEM MEKANİZMALARI

Hereditör anjiyoödem (HAÖ)’in patofizyolojik temeli ilk kez 1960’lı yıllarda Landerman ve ark. tarafından aydınlatılmaya çalışılmıştır.³ Bu araştırmacılar HAÖ’lü hastalarda serum globulin permeabilite faktör inhibitörü adını verdikleri ve daha sonradan aktive Hageman faktör olduğu gösterilen bir faktörün ya da plazma kallikrein eksikliğinin anjiyoödem patogenezinde rol oynadığını ifade etmişlerdir. Donaldson ve Evans adlı araştırmacılar ise, bu eksik inhibitör molekülünü “C1 inhibitörü” olarak tanımlamışlardır.⁴

C1-INH geni *SERPING1* olarak isimlendirilmiştir ve 11. kromozom üzerinde lokalizedir.¹ HAÖ’de C1-INH eksikliği ve/veya fonksiyon bozukluğu *SERPING1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.⁵ Bugüne değin *SERPING1* geninde 300’den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır.⁶ *SERPING1* mutasyonunun yapısal sonuçları HAÖ hastasının Tip I (düşük antijenik ve fonksiyonel C1-INH) ya da Tip II (normal veya yüksek C1-INH antijeni ile birlikte disfonksiyonel protein varlığı nedeni ile düşük fonksiyonel C1-INH aktivitesi) ayrımını belirler.⁵ Yeni sentezlenen C1-INH proteinlerinin ribozomlardan endoplazmik retikulumla taşınması ve burada native yapıya ulaşmalarını sağlayacak şekilde katlanması ve böylece Golgi aparatına çıkış hakkı kazanması gerekir. Mutant C1-INH proteinler endoplazmik retikulumda düzgün katlanamadığı için proteozomal degradasyona uğrar ve sekrete edilemez. HAÖ Tip I hastalarında gözlenen düşük C1-INH protein düzeyleri bu defekt ile alakalıdır.⁵ Tip II HAÖ hastalarında ise mutasyon, reaktif mobil loop aktif bölgesi yakınındadır ve mutant C1-INH proteinin sekresyonuna izin vermesine karşın bu protein disfonksiyoneldir.⁵ Normal C1-INH ile birlikte olan HAÖ’de (tip III) ise, Avrupalı hastaların %25’inde koagülasyon faktörü XII (Hageman faktör) kodlayan gende (kromozom 5q 35.3) mutasyon belirlenmiştir.⁷

C1-INH, alfa 1-antitripsine belirgin homoloji sergileyen yaklaşık 110 kDa ağırlığında bir alfa 2 globulindir ve serpin (**serine protease inhibitor**) ailesi üyesidir.⁸ Serpinler globuler proteinlerdir ve 9 alfa heliks, 3 beta katlantılı tabaka ve reaktif merkez taşırlar.⁶ C1-INH, çok sayıda proteazı inhibe eden bir “intihar inhibitör” moleküldür.⁵ Hedef proteazlara 1:1 oranında bağlanarak tüm kompleksin yıkımına neden olur. Hedef proteazlar arasında C1r, C1s, MASP1 ve 2 (mannan-binding serine protease 1 ve 2), kontakt sistem proteazları (plazma kallikrein, aktive Hageman faktör (faktör XIIa) ve faktör XII fragmanı (faktör XIIIf), fibrinolitik yolda görevli plazmin ve koagülasyon proteazı faktör XIa yer alır.⁸

C1-INH’nin proteaz inaktivasyon mekanizması diğer serpinler gibidir.⁸ İlk aşamada, proteinaz, serpini potansiyel bir substrat olarak algılar. C1-INH, reaktif merkez bölgesi aracılığı ile proteazın aktif bölgesine bağlanır ve reversible bir kompleks meydana getirir. Proteazın C1-INH’nin reaktif merkez bölgesini yıkması ile C1-INH’de yapısal bir değişim tetiklenir ve reaktif merkezin bir bölümü, beta-katlantılı yapının içine sokulur. Bu şekilde ortaya çıkan modifiye C1-INH, proteaza daha sıkı bağlanır. Proteaz, inhibitör molekülün karşı kutbuna hareket eder ve aktif bölgesinin distorsiyonu sonucu inaktive edilir.⁸ Modifiye C1-INH ve hedef proteazın oluşturduğu kompleksler oldukça stabildir ve yavaşça, inaktif modifiye C1-INH ile ve aktif hedef proteaz verecek şekilde disosiyasyona uğrar. Stabil komplekslerin büyük bir kısmı ise ayrıma uğramadan, serpin reseptörleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır.⁸

Gerek Tip I, gerekse Tip II HAÖ’de düşük C1-INH fonksiyonel düzeyi nedeni ile kompleman ve kontakt sistem regülasyonu azalır. Bu nedenle plazma kompleman, kontakt ve fibrinolitik sistemler devamlı olarak aktive kalır. C1-INH yoksun farelerde persistan olarak vasküler permeabilite artışı mevcuttur ve bu durum ekzojen C1-INH uygulaması ile normal düzeye gelir.⁹ C1-INH bir “intihar inaktivatör” olarak davrandığı için inhibe edilen her bir C1r, C1s, kallikrein ve FXIIa karşılığında bir molekül C1-INH harcanır.¹⁰ Böylece adı geçen proteazların aşırı aktivasyonu, C1-INH’nin inaktif fragman oluşturarak yıkımına ve aşırı tüketimine neden olur.⁵ HAÖ’lü hastaların serumunda, atak sırasında, yıkılmış, nonfonksiyonel C1-INH düzeylerinde artış bildirilmiştir.¹¹ Radyoaktif işaretli C1-INH klerens çalışmaları, C1-INH yıkım hızının HAÖ’lü hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹² C1-INH’nin sağlıklı bireylerdeki yarılanma süresi 28 saattir.¹³

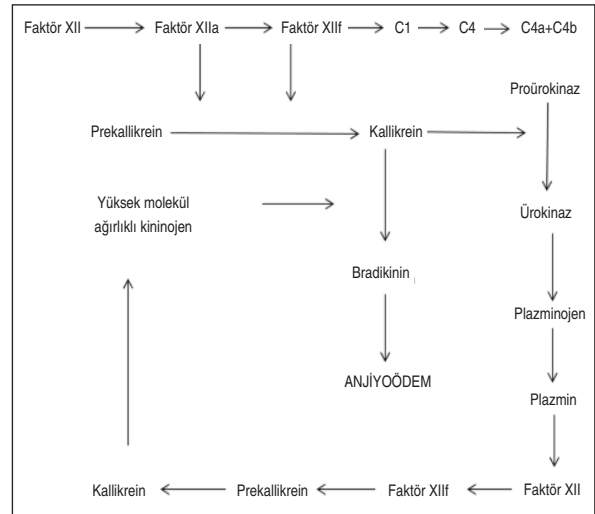
HAÖ hastalarında bir allel normal olmasına rağmen, fonksiyonel C1-INH düzeyleri beklenen değer olan %50'nin belirgin derecede altında (%5-30) saptanmaktadır.^{12,13} Mutant C1-INH proteinlerinin aynı hücrede, normal C1-INH proteinlerin sentez veya sekresyonunu "transinhibisyon" adı verilen bir mekanizmayla engellediği belirlenmiştir.¹⁴ HAÖ'lü bir grup hastada, normal C1-INH m-RNA'sı RT-PCR yöntemiyle, kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda azalmış olarak bulunmuştur.¹⁵ Bu bulgu, HAÖ'lü hastalarda beklenenden çok daha düşük fonksiyonel C1-INH düzeylerinden, sadece katabolizma artışının değil, yetersiz protein ekspresyonunun da sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. C1-INH düzeylerinin %50 seviyesine yükseltilmesi, bu hastaları anjiyödeme karşı korumaktadır.¹⁶

HAÖ'lü hastaların plazmasının ex-vivo 37 °C'de inkübasyonu, düz kas kontraksiyonu ve vasküler permeabilite artışına neden olan bir faktörün üretimine neden olmuştur.⁵ Bu konu üzerinde uzun yıllar devam eden çalışmalar sonucunda, HAÖ'de iki potansiyel ödem mediyatörü identifiye edilmiştir: Klasik kompleman yolağının aktivasyonu ile üretilen C2 kinin ve kontakt sistem aktivasyonu ile üretilen bradikinin.⁵ Klinik ve laboratuvar çalışmalarının analizi neticesinde HAÖ'de vasküler permeabilite artışından sorumlu temel mediyatörlerin, kontakt sistem aktivasyonu nedeni ile uygunsuz üretilen kininler olduğu belirlenmiştir.¹⁷ Bradikinin, bugün için anjiyödemde temel rol oynayan mediyatördür.¹⁷ Bradikininin, normal C1-INH ile birlikte olan HAÖ patogeneğinde de rol oynadığı yönünde dolaylı kanıtlar mevcuttur.⁷

Kontakt Sistem ve Bradikinin

CI-INH, kontakt sistemin primer regülatörüdür.⁸ Kontakt sistemin majör komponentleri, faktör XII (FXII), plazma prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininogenidir. Bu sisteme ait proteinler, negatif yüklü yüzey teması sonucu aktive olmaktadır. Bradikinin, kontakt sistem aktivasyonu sırasında, yüksek molekül ağırlıklı kininogenin kallikrein tarafından yıkımı sonucu oluşmaktadır (Şekil 1).¹⁶ Kininler, vasküler düz kaslarda relaksasyona ve permeabilite artışına neden olmaktadır. En önemlileri bir nonapeptid olan bradikinin ve bir decapeptid olan kallidindir (liz-bradikinin).¹⁶

HAÖ'de bradikininin rolü ilk kez Fields ve ark. tarafından rapor edilmiştir.¹⁸ HAÖ'lü hastaların plazmasında yüksek düzeyde bradikinin bulunmaktadır.⁶ Akut atak döneminde plazma bradikinin düzeyleri normalin üst limitinin 2-12 katına kadar artarken, C1-esteraz in-



ŞEKİL 1: Plazma kinin oluşturan kaskad.

hibitör uygulaması ile bradikinin düzeylerinde düşüş gözlenmektedir.¹⁹ Anjiyoödem gelişen bölgeden alınan kan örneğindeki bradikinin düzeyleri, sistemik sirkülasyondaki düzey ile kıyaslandığında 3-8 kat daha yüksek bulunmaktadır.²⁰ Bu da bradikinin oluşturan yolak aktivasyonunun lokal olduğunu göstermektedir. Anjiyoödem atağı sırasında plazmada saptanan yüksek molekül ağırlıklı kininojen yıkım ürünü gibi kontakt sistem aktivasyon ürünleri, sistemik bir aktivasyondan ziyade lokal bir fenomenin varlığına işaret etmektedir.¹⁹

Yüksek molekül ağırlıklı kininojen plazmada FXII ve prekallikrein ile kompleks halde dolaşır ve endotel hücre yüzeyinde bulunan sitokeratin 1, globuler C1q (gC1q) ve ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörlerine bağlanarak bradikinin oluşumunu uyarır.²¹ Prekallikreinin proteolitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir ve bu durum yeterli plazma C1-INH aktivitesinin bulunmadığı koşullarda önemli olabilir.²² Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve FXII aynı reseptör bölgelerine bağlanma konusunda yarışırılır.²³ FXII'nin, gC1q reseptörlerine veya gC1qR-sitokeratin 1 kompleksine bağlanması otoaktivasyona ve kontakt sistemin aktivasyonuna neden olur.²⁴ Özetle endotel, kontakt sistem regülasyonunda aktif bir rol oynamaktadır .

Coagulation FXII dolaşımında proenzim olarak bulunur ve negatif yüklü yüzeyle temas ettiğinde otoaktif olarak aktive FXIIa'ya dönüşür. Normal plazmada eser miktarda (total FXII'nin %0,01'inden azı) FXIIa mevcuttur ve bu düzeyin kaskadı başlatmak için yeterli olduğu düşünülmektedir.²⁵ Aktive FXII prekallikreini kallikreine dönüştürür.²⁵ FXIIa, FXII'ye yıkılır ve bu molekül prekallikreini kallikreine dönüştürme yetisini

korur (Şekil 1).²⁵ Plazmada FXIIa ve FXII'ın %90'ın üzerinde inaktivasyonundan C1-INH sorumludur.²⁶ FXII'nin fizyolojik aktivatörleri arasında, hasarlı hücrelerden salınan ekstraselüler RNA, polifosfatlar, bakteriyel ürünler, trombosit granülleri ve yanlış katlanmış/agrege proteinler de yer alır.²⁷ Aktive kallikrein pozitif-feedback mekanizmayla daha fazla FXII aktivasyonuna neden olur ve böylelikle yeterli C1-INH yokluğunda kontakt sistemin hızla aktivasyonunu uyarır.²⁵

Aktive plazma kallikreini, HAÖ'lü hastaların indüklenmiş blister sıvılarında belirlenmiş, ancak sağlıklı kontrollerde gösterilememiştir.²⁸ C1-INH eksikliğinde akut atak döneminde yıkılmış yüksek molekül ağırlıklı kininojen düzeyleri artmıştır.²⁹ Kallikreinin inaktivasyonunda C1-INH ile alfa₂ makroglobulin eşit düzeyde rol oynar.³⁰

FXII kontakt sistemin majör komponenti olduğu için, C1-INH aktivitesinin normal olduğu Tip III HAÖ formunda, FXII mutasyonlarının kontakt sistemin aşırı aktivasyonuna ve anjiyoödem neden olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar, bu hipotezi doğrular nitelikte FXII'nin prolinden zengin bölgelerinde mutasyonlar belirlenmiştir.³¹ FXII'nin negatif yüklü yüzeylere bağlanmasında prolinden zengin bu bölgeler rol oynuyor olabilir.¹⁷ Östrojenlerin HAÖ ataklarını tetiklemesindeki rolü iyi dokümanite edilmiştir. FXII geninin "promotor" bölgesi östrojene yanıt elemanı içerir ve östrojenlerin FXII mRNA transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir.^{17,32}

FXII yoksun fare, plazmasında bradikinin taşımaktadır.³³ Bu da intravasküler kompartmanda bradikinin yapımını uyaran ek mekanizma veya mekanizmaların varlığını gerektirmektedir. Kontakt sistemin, alternatif olarak FXII yokluğunda, endotel hücreleri tarafından sekrete edilen "heat shock protein 90 (HSP 90)" ve bradikinin ve anjiyotensin II'yi yıkan prolin karboksipeptidaz enzimi aracılığı ile aktive edilebildiği gösterilmiştir.³⁴ Prolilkarboksipeptidaz enzimi endotel hücre membranları üzerinde yapısal olarak eksprese edilmektedir.³³ Bu moleküllerin yüksek molekül ağırlıklı kininojen-prekallikrein kompleksini aktive edebildiği gösterilmiştir.²⁵ HSP 90-prekallikrein-yüksek molekül ağırlıklı kininojen reaksiyonu C1-INH tarafından inhibe edilir. O nedenle bu mekanizmalar C1-INH yoksun plazma varlığında önem taşımaktadır.²² HAÖ'de travmaların ve stresin atakları tetiklemesinde alternatif bradikinin oluşturan yollar rol oynamaktadır.²⁵

Kallikrein plazmada az miktarda bulunan proürokinazı aktive ederek ürokinaza çevirir ve ürokinaz plazminojeni plazmine dönüştürür.²⁵ Kallikrein plazminojeni

direkt olarak da plazmine dönüştürebilmekle beraber, bu mekanizmanın etkinliği daha düşüktür.²⁵ HAÖ'de akut atak sırasında koagülasyon kaskadının da aktive olmasıyla beraber trombin meydana gelir ve trombin vazopermeabilite artışına katkıda bulunur.³⁵

Plazmin bir enzimdir ve FXII'yi yıkarak onu aktive edebilir ve FXII'ye dönüştürebilir (Şekil 1).³⁶ Bu mekanizmanın HAÖ'deki gibi subnormal C1-INH düzeyi olmadığı sürece kontakt sistem aktivasyonunda önemli bir yere sahip olmadığı düşünülmektedir.¹⁷ Normal koşullarda FXII'nin aktivasyonunda rol oynayan majör feedback mekanizma kallikrein aktivasyonudur ve plazminin rolü düşüktür. Ancak C1-INH eksikliğinde, FXII'f üretimi hız kazanır ve plazminin rolü daha belirgin duruma gelir.²⁵ Plazmin ek olarak C1s'yi aktive edebilir, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve C1-INH'yi yıkabilir ve tüm bu mekanizmalar bradikinin oluşumunu daha da artırabilir.³⁴ Özetle plazmin hastalık patogeneze katkıda bulunmaktadır ve bu durum antifibrinolitik ajanların tedavideki etkinliği ile örtüşmektedir.³⁴

Kompleman Sistemi

C1-INH klasik kompleman yolağının erken aktivasyonunda temel regülatördür ve C1'in spontan aktivasyonunu önler. Klasik yolda görevli C1r ve C1s'nin yegâne inhibitörüdür ve lektin yolağında MASP1 ve MASP2'yi inhibe eder. C1-INH yokluğunda C1 otoaktif olur ve C4 ve C2'yi yıkar. HAÖ'lü hastalarda akut atak sırasında C4 ve C2 düzeylerinin düşmesi bu mekanizmayla gerçekleşir.²⁵ HAÖ'lü hastaların %95'inde C4 düzeyleri gerek kontakt sistem aktivasyonu, gerekse C1r'nin otoaktivasyonu nedeni ile düşüktür.³⁶ C3 aşırı düzeyde aktivasyona uğrasa dahi, sentez yıkımı etkin olarak kompanse edilebileceği için C3 düşüklüğü gözlenmez.³⁶

Erken klasik kompleman yolağı HAÖ atakları sırasında aktif FXII fragmanı aracılığı ile daha ileri aktivasyona uğrar.¹⁷ FXII'f C1r'yi direkt olarak aktive etme özelliğine sahiptir (FXIIa bu yetiye sahip değildir) ve böylelikle bradikinin oluşturan kaskad ve kompleman arasında bir bağ kurar.²⁵ MASP-1'in yüksek molekül ağırlıklı kininojeni yıkabildiği ve bradikinin serbestleyebildiği gösterilmiştir, ancak bunun klinik önemi henüz net değildir.¹⁷

Bradikinin Kaynaklı Vasküler Permeabilite Artışının Moleküler Temeli

Bradikinin, iki tip reseptör (B1 ve B2) üzerinden etkisini göstermektedir.¹⁷ Bradikinin reseptörleri G-protein ile birleşmiş reseptör ailesi üyesidir. B1 reseptörleri "in-

düklenebilir” reseptörlerdir ve yapısal olarak eksprese edilmeyizler.¹⁷ B2 reseptörleri ise endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilir. B2 reseptörleri tercihen bradikininin bağlarken, B1 reseptörleri ise bradikininin karboksipeptidaz tarafından yıkım ürünü olan des-Arginin-bradikinin (des-Arg⁹-bradikinin)’e bağlanır.¹⁷ Bradikininin vasküler endotel hücrelerindeki B2 reseptörlerine bağlanması mikrovasküler permeabilitede belirgin artışa neden olur. HAÖ’de klinik ciddiyet ile B2 reseptör ekspresyonuna etki eden B2 polimorfizmi arasında korelasyon belirleyen çalışmalar mevcuttur.³⁷ Östrojenler B2 reseptör ekspresyonunu modüle edebilir.¹⁷ Dişi farelerde overektomi, bradikinine yanıtta ve B2 reseptör mRNA ekspresyonunda azalmaya neden olmuş ve östrojen replasmanı bu tabloyu restore etmiştir.¹⁷ B2 reseptör ekspresyonunun hormonal regülasyonu, östrojenlerin HAÖ ataklarını tetiklemesindeki rolünü açıklamada yardımcı olabilir.¹⁷

HAÖ ve kazanılmış anjiyoödem ataklarında gözlenen permeabilite artışında, B2 reseptörlerinin yanı sıra B1 reseptörlerinin de rol oynadığı gösterilmiştir.²¹ B2 reseptör antagonisti “icatibant” ile hastaların semptomlarında hızlı bir düzelme sağlanmakla birlikte, tam rezölüsyon 12 saatten kısa sürede gözlenmemektedir. Bu gözlem de bradikinin aracılı vasküler permeabilite artışında sadece B2 reseptörlerinin rol oynamadığı görüşünü desteklemektedir.²¹ B1 reseptörlerini kullanan des-Arg⁹-bradikininin yarılanma süresi (300 dk) bradikininin (30 saniye) yarılanma süresi ile kıyaslandığında belirgin şekilde uzundur.²¹ B2 reseptörleri hızla desensitize olmakla beraber, B1 reseptörleri hızla internalize edilmez ve desensitize olmaz.³⁸ Bu bilgiler anjiyoödem ataklarının neden uzun sürdüğü sorusuna açıklık getirebilir.

B2 ve B1 reseptör ekspresyonu IL-1 beta, INF-gama ve TNF-alfa gibi sitokinlerle modüle edilebilir.³⁸ B1 reseptörlerinin travma ve bakteriyel endotoksinler tarafından da indüklenebildiği belirlenmiştir.¹⁶ IL-1 beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve endotoksinlerin reseptör ekspresyonu üzerindeki modülatör etkileri, enfeksiyonların HAÖ ataklarının tetiklenmesindeki ve persistan-sındaki rolünü desteklemektedir.¹³

Bradikinin vasküler endotelial hücre cadherin (VE-cadherin) fosforilasyonunu etkileyerek vasküler permeabiliteyi artırır. VE-cadherin, endotelial sıkı birleşmelerin formasyonunda görev yapan anahtar proteindir ve suyun endotelial tabakadan hareketini regüle eder. Bradikinin fosfolipaz C’yi aktive etmek yoluyla intraselüler Ca⁺⁺ ve diasilgliserol artışına ve protein kinaz

C (PKC) aktivasyonuna neden olur.³⁹ PKC beta-katenini fosforile eder ve VE-cadherin’in internalizasyonuna ve destrüksiyonuna neden olur. PKC ek olarak vazodilatör nitrik oksit (NO) üretiminde de rol oynar.³⁹ Gerek B1 ve gerekse B2 reseptörleri, NO dışında PGE2 ve PGI2 gibi vazodilatör mediyatörlerin sentezini indükler.²⁵ PKC miyozin hafif zincir kinazını fosforile eder ve aktin hücre iskelet kontraksiyonuna neden olur. Böylece endotel hücreleri kontraksiyona uğrar ve hücreler arası açıklığın artışına yol açarak suyun vasküler aralıktan dokuya geçişine neden olur. Bu durum klinik tabiriyle anjiyoödemdir.⁵

Bradikinin saniyeler içinde çok sayıda peptidaz enzimleri (kininazlar) tarafından yıkılır. Bradikinin katabolizmasında en önemli enzimler ACE ve aminopeptidaz P (APP)’dir. Diğer enzimler, karboksipeptidaz N, nötral endopeptidaz ve dipeptidil peptidaz IV’tür.¹⁷ Karboksipeptidaz N, bradikininin aktif bir metabolit olan des-Arg⁹-bradikinine dönüştürür.¹⁷ Bu peptidaz aktivitelerinde ACE inhibitörü kullanımı gibi nedenlerle azalma varlığında, bradikininin yarılanma süresinin uzaması nedeni ile HAÖ’lü hastalarda atağın şiddeti artabilir. HAÖ’lü ve uzun dönem danazol ile profilaksi uygulanan hastalarda da APP aktivitesinde artış tanımlanmıştır ve bu, HAÖ’lü hastalarda semptomların iyileşmesinde bradikinin katabolizma artışının da rolü olabileceğini vurgulamaktadır.¹

KAZANILMIŞ ANJİYOÖDEMDE PATOGENEZ

Kazanılmış C1-INH eksikliğine bağlı anjiyoödem, lenfoproliferatif hastalıklar ve/veya C1-INH otoantikorları ile ilişkilidir.⁴⁰ Sıklıkla başta B hücreli olmak üzere lenfoma ve diğer hematolojik maligniteler ile birliktelik gösterir.²⁵ Nodal ve splenik marjinal zon lenfoma ve lenfoplazmositik lenfoma/Waldeström’s hastalığı en sık eşlik eden histolojik tiplerdir.⁴¹ Az sayıda nonhematolojik maligniteler, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar sistemik lupus eritematozus (SLE) zemininde gelişen vaka bildirimleri mevcuttur.⁴¹ Olguların %14 kadarında ise spesifik bir hastalık belirlenmemektedir.⁴¹

Kazanılmış anjiyoödem hastalarında fonksiyonel plazma C1-INH düzeyleri normalin %10-40’ıdır.⁴⁰ Kazanılmış anjiyoödem önceleri Tip I ve Tip II olarak sınıflandırılıyordu. Tip I kazanılmış anjiyoödemde immün kompleks aracılı C1 aktivasyonu ve buna sekonder C1-INH aşırı tüketimi rol oynamakta iken, Tip II kazanılmış anjiyoödemde C1-INH’ye yönelik IgG yapısında otoantikorlar etiyolojiden sorumlu mekanizmadır. Ancak, aynı bireyde her iki mekanizmanın da anjiyoödem gelişiminde rol oynayabildiğinin belirlenme-

sinden sonra bu ayırım terk edilmiştir.⁴² C1-INH'ye spesifik otoreaktif B lenfosit klonları, lenfoproliferatif hastalık ve otoimmün aracılı kazanılmış anjiyoödem patogenezinde ortak bir mekanizmayı oluşturur. Bunun bir göstergesi olarak, Cicardi ve ark. tarafından yapılan, en geniş tek merkezden bildirilen kazanılmış anjiyoödem vaka serisinde, 42 hastanın 33'ünde B hücreli lenfoproliferatif hastalık [non Hodgkin lenfoma (NHL) veya önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)] saptanmış, bu hastaların 21'inde ise C1-INH otoantikörleri belirlenmiştir.²⁷

Öncü araştırmalar, kazanılmış anjiyoödemde C1-INH ve/veya klasik kompleman yolak ürünlerinin neoplastik dokular tarafından tüketilmesi ve C1-INH'nin otoantikörler tarafından inaktive edilmesi mekanizmaları ile geliştiğini belirlemiştir.⁴¹ C1-INH'ye yönelik otoantikör üreten patolojik B hücre klonlarının varlığında kazanılmış anjiyoödem ve malignite ilişkisini kurmak zor olmamaktadır.⁴¹ Patolojik klonlarla C1-INH tüketimi arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemler şöyle özetlenebilir:

a) MGUS ve NHL prevalansı kazanılmış anjiyoödem hastaları arasında genel popülasyona kıyasla belirgin derecede yüksektir.

b) Kazanılmış anjiyoödem semptomlarının NHL'nin tedavisi ile gerilediğine dair vaka bildirimleri mevcuttur.

c) Kazanılmış anjiyoödemli hastaların lenfatik dokularının, C1-INH'yi absorbe ettiği ve tükettiği yönünde bazı deneysel kanıtlar mevcuttur.⁴¹

C1-INH'ye yönelik antikör varlığında C1-INH yıkılır ve moleküler ağırlığı küçülür ancak proteazları inaktive etme yeteneği yok olur.²⁶ Böylece kompleman ve kontakt sistem yolakların karşılıksız aktivasyonu ile daha fazla miktarda C1-INH tüketilir. Kazanılmış C1-INH eksikliği olan hastaların büyük bölümünün serumlarında büyük miktarlarda yıkılmış inaktive C1-INH tespit edilmiştir.⁴¹ Çalışmalar, otoantikörlerin C1-INH'nin reaktif merkezi etrafındaki epitoplara bağlandığını göstermiştir.⁴³ Bu bağlanma C1-INH-proteaz kompleks gelişimini önleyebilir ve/veya C1-INH'yi proteazlar için bir substrat hâline getirerek büyük miktarda inaktif C1-INH moleküllerinin hasta serumunda saptanmasına neden olur.⁴¹

Kazanılmış anjiyoödemde klasik kompleman yolaklarının aşırı aktivasyonunun yansıması, C4 düşüklüğünün yanı sıra HAÖ'de gözlenmeyen çok düşük C1q düzeyleridir.⁴¹ Akut ataklarda kontakt yolak hiperaktivitedir.⁴⁰ Ek olarak, *in vitro* deneysel çalışmalar, gerek

akut ataklarda ve gerekse remisyon dönemlerinde, fibrinolitik yolak aktivasyonu ve plazmin formasyonunu da ortaya koymuştur.⁴⁰ Otoimmün kazanılmış anjiyoödemli hastaların serumunda yıkılmış yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ve antiplazmin-plazmin kompleksleri bazal şartlarda, antifibrinolitik ajanla tedavi süresince ve akut atak sırasında normal vakalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.⁴⁴ Klinik pratikte de, kazanılmış anjiyoödemli olgular zayıf androjenlere kıyasla antifibrinolitik ajanlardan çok daha fazla oranda fayda görmektedir. Antifibrinolitik ajanla tedavi klinik anlamda belirgin remisyon sağlasa da, biyokimyasal parametrelerde kayda değer bir değişim gözlenmemektedir.⁴⁴

İDİOPATİK ANJİYOÖDEMDE PATOGENEZ

İdiyopatik anjiyoödem, ekzojen bir tetikleyicinin, altta yatan bir bağ doku hastalığının mevcut olmadığı ve kompleman kaskadına ait bir defektin bulunmadığı bir dışlama tanısıdır.² Histaminerjik ve non histaminerjik olmak üzere iki gruba incelenir.¹

Histaminerjik Anjiyoödem

Düzenli antihistaminik kullanımı bir grup hastada klinik kontrol sağlamaktadır. Bu tür anjiyoödem "histaminerjik" olarak adlandırılır.¹ Histaminerjik anjiyoödemde kutanöz mast hücreleri ve/veya kanda bazofil hücre aktivasyonu esas mekanizmadır ve bradikinin veya diğer vazoaaktif substanslar dominant bir role sahip değildir. Histaminerjik anjiyoödemde akut atak sırasında bradikinin düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Bazı vakalarda spesifik bir allerjenin (gıda, ilaç, venom) veya fiziksel bir uyarının anjiyoödem atağını tetiklediği, deneyimli bir allerji uzmanı gözetiminde yapılan deri ve/veya spesifik IgE testleri ile gösterilebilir. Böyle bir nedenin saptanamadığı vakalarda "idiyopatik" veya "spontan anjiyoödem" ifadesi kullanılır. Bu olgularda histamin salınımının hangi mekanizmayla tetiklendiği bilinmemektedir.¹

IgE aracılı anjiyoödemde allerjen spesifik IgE, kutanöz mast hücrelerine yüksek afiniteli IgE reseptör alfa subüniti aracılığı ile bağlanır. β subüniti amplifikatör görevi görürken, gama subüniti tirozin kinaz enzimleri üzerinden sinyal iletilisi sağlar. Metakromatik granüllerden histamin salınımına, arasidonik asit metabolitlerinin (PGD₂, lökotrien C₄ ve D₄) sentezine ve daha geç aşamada sitokin ve kemokin salınımına neden olur. Nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve CD4⁺ Th2 tipi lenfositlerden oluşan bir selüler infiltrasyon gözlenir.²

Nonhistaminerjik Anjiyoödem

Bu konuda literatürde çok az sayıda çalışma yer almaktadır. Genel olarak bir dışlama tanısıdır ve antihistaminik tedavi ile klinik remisyona ulaşamadığı bir gruptur.¹ Bu olgular traneksamik asit tedavisine çok iyi yanıt verirler.¹⁹ Literatürde “non histaminerjik” ve “bradikinin aracılı” ifadelerinin birbirleri yerine kullanıldığı görülmektedir. Cugno ve ark.nın çalışmasında, non histaminerjik anjiyoödem tanılı bir hastada akut atak sırasında anjiyoödem gözlenen koldan alınan venöz kan örneğinde yüksek bradikinin (20.0 pM) düzeyleri belirlenmiş, ancak kontralateral koldan alınan kan örneğinde bradikinin düzeyi normal (6.6 pM) bulunmuştur.¹⁹ Antihistaminiklere yanıtız bazı olgularda bradikinin reseptör antagonisti “icatibant” ile remisyona sağlandığı yönünde vaka bildirimleri mevcuttur ve non histaminerjik anjiyoödemde bradikininin rolünü destekler niteliktedir.¹ Bununla birlikte, bu bulgular önemli vaka serilerinden elde edilen verilerle kanıtı ulaşmadığı sürece bradikininin tek sorumlu mediyatör olarak kabul edilmesinin doğru olmayacağı görüşü hâkimdir.¹ En azından bir grup hastada, sisteinil lökotrienlerin, prostaglandinlerin, “platelet activating factor (PAF)” gibi diğer vazodilatör mediyatörlerin rolü de dikkate alınmalıdır.

İLAÇ İLİŞKİLİ ANJİYOÖDEMDE PATOGENEZ

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitör Aracılı Anjiyoödem

ACE inhibitörü alan hastaların %0,1-0,7’sinde gelişir ve en sık gözlenen ilaçla indüklenen rekürrent anjiyoödem nedenidir.⁴⁵ Mortalite riski %0,1’dir ve ilacın yüksek reçetelenme sıklığı düşünülürse bu anlamlı bir orandır.⁴⁵

ACE (kininaz II) pulmoner vasküler endotelde lokalize bir enzimdir.²⁵ HAÖ’den ayrı olarak, ACE inhibitör ilişkili anjiyoödemde temel mekanizma bradikininin degradasyonundaki azalmadır.⁴⁵ Bradikinin yıkımında rol oynayan en önemli enzimlerden biri olan ACE’nin farmakolojik inhibisyonu bradikinin düzeylerinin yükselmesine ve vasküler permeabilite artışına neden olur. ACE inhibitörü kullanan olgularda, akut anjiyoödem epizodu sırasında plazma bradikinin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.¹⁹ Bu hastaların plazmasında HAÖ’den farklı olarak yıkılmış yüksek molekül ağırlıklı kininojen saptanmamıştır.¹⁹ Bu da temel mekanizmanın katabolizma azlığı olduğunu desteklemektedir. Ancak bradikininin yıkımı tüm ACE inhibitörü kullanan hastalarda bloke olmakla beraber, sadece sınırlı sayıda vakada anjiyoödem gelişmesi ek mekanizmaların da varlığını gündeme getirmektedir. Buradan yola çıkılarak tüm dik-

katler bradikininin yıkımında görev yapan diğer enzimler üzerinde yoğunlaştırılmıştır.

ACE bradikininin yıkımında temel enzim olmakla birlikte, ACE’nin bloke olduğu koşullarda diğer enzimlerin (karboksipeptidaz N, APP, nötral endopeptidaz) daha önemli bir rol oynaması beklenir.⁴⁵ Bradikinin karboksipeptidaz tarafından yıkım ürünü olan des-Arg⁹-bradikinin primer olarak APP tarafından inaktive edilir.⁴⁵ ACE inhibitör ilişkili anjiyoödem geliştiren hastaların yaklaşık yarısında des-Arg⁹-bradikinin metabolizmasını da içine alan bir enzim defekti rapor edilmiştir.⁴⁵ APP ve dipeptidil peptidaz IV azalmış aktivitelerinin ACE inhibitör ilişkili anjiyoödemde rol oynadığı ifade edilmiştir.⁴⁶ Membran bağlı APP’yi kodlayan *XPNPEP2* genindeki bir polimorfizm, azalmış APP aktivitesi ve ACE inhibitör ilişkili anjiyoödem riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.⁴⁷ Bununla birlikte, bu gen X kromozomu ile ilişkilidir ve ACE inhibitörü ilişkili anjiyoödem kadınlarda daha sıktır.⁴⁵

ACE substans P’yi yıkan bir enzimdir ve substans P hayvan modellerinde trakeal ödemi tetiklemiştir.⁴⁵ Bradikinin sensöriyel sinir uçlarından substans P salınımını uyarır. Substans P, nörokinin 1 (NK1) reseptörleri ve B2 reseptörleri üzerinden vasküler permeabiliteyi artırabilir.⁴⁸

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Dışı Diğer İlaçlarla Gözlenen Anjiyoödem

Ürtikerin eşlik etmediği ilaçla indüklenen anjiyoödem IgE aracılı bir reaksiyon olabilir. Bununla birlikte patogeneze çoğu hastada gizemini korumaktadır. Günümüze kadar antihistaminiklere dirençli, ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödemle ilişkisi saptanmış ilaçlar listesinde ön sırada anjiyotensin (AT) II reseptör antagonistleri, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)’ler, fibrinolitik ajanlar ve östrojen yer almaktadır.⁴⁵ AT II antagonist kullanımı ile gelişen anjiyoödem etiyolojisi hâlen bilinmemektedir. NSAİİ’ler arasıdonik asit metabolizması üzerindeki etkileriyle anjiyoödem tetikleyebilir. Fibrinolitik ajanlar ise bradikinin oluşumunu artırmak yoluyla anjiyoödemden neden olabilir. Bununla birlikte, vaka bazında çok sayıda farklı ilaç grupları ile anjiyoödem rapor edilmiştir. Bunlar arasında metotreksat, kalsiyum kanal blokörleri, risperidon, paroksetin gibi ilaçlar yer almaktadır.⁴⁵

Çok sayıda NSAİİ anjiyoödemden neden olabilir. NSAİİ ilişkili anjiyoödemde en çok adı geçen ilaçlar Aspirin ve İbuprofen’dir.⁴⁹ Bu ilaçlarla tetiklenen anjiyoödemde siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu esas

mekanizmadır.⁵⁰ Sisteinil lökotrienlerin (LT C4, D4, E4) aşırı üretimi ve sisteinil lökotrien üretimi üzerine inhibitör etkili PGE2 üretiminin azalması anjiyoödem gelişiminde rol oynar.⁴⁹ NSAİİ aracılı anjiyoödem gelişimi temelde immünolojik değil farmakolojik yolak aktivas-

yonu ile geliştiği için bu hastaların tüm COX inhibitörü ajanlara reaksiyon vermesi beklenir.⁵⁰ Selektif NSAİİ duyarlılığı olan bazı hastalarda özellikle pirazolon grubu NSAİİ'lere karşı spesifik IgE mekanizması da rol oynayabilir.⁴⁹

KAYNAKLAR

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 ;69(5):602-16.
2. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J* 2008;1(6):103-13.
3. Landerman NS, Webster ME, Bocker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and /or plasma kallikrein *J Allergy* 1962;33:330-41.
4. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C' 1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44.
5. Zuraw BL. The Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2010;(9 Suppl):S25-8.
6. <http://hae.enzim.hu>.
7. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(suppl 1):145-56.
8. Davis AE 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 Inhibitor. *Mol Immunol* 2008;45(16):4057-63.
9. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE, 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109(8):1057-63.
10. Lomas DA, Belorgey D, Mallya M, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, et al. Molecular mouse traps and the serpinopathies. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 2):321-30.
11. Zuraw BL, Lammle B, Sugimoto S, Griffin JH, Curd JG. Cleavage of high molecular weight kininogen in plasma during attacks of angioedema in hereditary angioedema [abstract]. Presented at the 43rd Annual Meeting of the American Academy of Allergy and Immunology, Washington, D.C. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:177.
12. 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(4):1041-6.
13. Agostoni A, Aygören-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
14. Kramer J, Rosen FS, Colten HR, Rajczyk K, Strunk RC. Transinhibition of C1 inhibitor synthesis in type 1 hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1993;91(3):1258-62.
15. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: Quantitative evaluation by means of real time RT-PCR. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):638-44.
16. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009;15(2):69-78.
17. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(5):413-8.
18. Fields T, Ghebrehwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(1):54-60.
19. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3(3):311-7.
20. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1321-2.
21. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil F Jr, et al. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1303-10.
22. Joseph K, Tholanikunnel BG, Bygum A, Ghebrehwet B, Kaplan AP. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):470-5.
23. Joseph K, Ghebrehwet B, Peerschke EI, Reid KB, Kaplan AP. Identification of the zinc-dependent endothelial cell binding protein for high molecular weight kininogen and factor XII: identity with the receptor that binds to the globular "heads" of C1q (gC1q-R). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(16):8552-7.
24. Donaldson VH, Ratnoff OD, Da Silva VD, Rosen FS. Permeability-increasing activity in hereditary angioneurotic edema plasma. II. Mechanisms of formation and partial characterization. *J Clin Invest* 1969;48(4):642-53.
25. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):918-25.
26. Kaplan AP, Ghebrehwet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its relationships with complement. *Mol Immunol* 2010;47(13):2161-9.
27. Cicardi M, Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. *Curr Mol Med* 2010;10(4):354-60.
28. Curd JG, Prograis L Jr, Cochrane CG. Detection of active kallikrein in induced blister fluids of hereditary angioedema patients. *J Exp Med* 1980;152(3):742-7.
29. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1 inhibitor deficiencies. *Blood* 1997;89(9):3213-8.
30. Harpel P, Lewin M, Kaplan A. Distribution of plasma kallikrein between C-1 inactivator and alpha-2 macroglobulin in plasma utilizing a new assay for alpha-2-macroglobulin-kallikrein complexes. *J Biol Chem* 1985;260(7):4257-63.
31. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011;141(1):31-5.

32. Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995; 136(11):5076-83.
33. Schmaier AH. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system. *Int Immunopharmacol* 2008;8(2):161-5.
34. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(3):193-204.
35. Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, Griffini S, Cicardi M. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy*. 2009;64(2): 254-7.
36. Joseph K, Tuscano TB, Kaplan AP. Studies of the mechanisms of bradykinin generation in hereditary angioedema plasma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(3):279-86.
37. Lung CC, Chan EKL, Zuraw BL. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and C1 inhibitor deficient patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 1):134-46.
38. Kuhr F, Lowry J, Zhang Y, Brovkovich V, Skidgel RA. Differential regulation of inducible and endothelial nitric oxide synthase by kinin B1 and B2 receptors. *Neuropeptides* 2010; 44(2):145-54.
39. Sandoval R, Malik AB, Minshall RD, Kouklis P, Ellis CA, Tiruppathi C. Ca(2+) signalling and PKC α activate increased endothelial permeability by disassembly of VE-cadherin junctions. *J Physiol* 2001;533(Pt 2):433-45.
40. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2):156-9.
41. Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(3):323-32.
42. D'Incan M, Tridon A, Ponard D, Dumestre-Pérard C, Ferrier-Le Bouedec M, Bétail G, et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: is the distinction between type I and type II still relevant? *Dermatology* 1999; 199(3):227-30.
43. He S, Tsang S, North J, Chohan N, Sim RB, Whaley K. Epitope mapping of C1 inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Immunol*. 1996;156(5): 2009-13.
44. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(5):870-6.
45. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012 ;61(4):545-57.
46. Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension* 2008;51(1): 141-7.
47. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77(4):617-26.
48. Campos MM, Calixto JB. Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides* 2000;34(5):314-2.
49. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66(11): 1428-33.
50. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):373-8.

IgE Aracılı Ürtiker ve Anjiyoödem

IgE Mediated Urticaria and Angioedema

Zeynep PEKER KOÇ,^a
Aytül Zerrin SİN^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aytül Zerrin SİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
aytulsin@yahoo.com

ÖZET Hem akut hem de kronik ürtikeri/anjiyoödemli olan hastalarda, öncelikle ayrıntılı alınmış öykü göz önüne alınarak IgE aracılı allerjik nedenler etiolojide düşünülmelidir. Kronik ürtiker/anjiyoödemde eğer hastanın semptomları aralıklı olarak ortaya çıkıyorsa Tip 1 hipersensitivite olasılığı daha yüksektir. En sık sorumlu ajanlar ilaçlar, gıdalar, lateks, venom ve daha nadir olarak polenlerdir. Patogenezi mast hücrelerin yüzeylerindeki IgE antikorlarının allerjenle karşılaşması sonrası, hücrelerin degranülasyonu sorumludur. Başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınması sonucunda vasküler permeabilite artışı, lokal vazodilatasyon ve duyuşal sinir uçlarının uyarılması klinik bulgulara yol açar. Ürtiker ve anjiyoödem birlikte ya da izole şekilde olabilir. Ürtiker olmaksızın izole anjiyoödemli olup antihistaminiklere yanıt veren olgularda semptomlar dışarıdan alınan veya temas edilen bir uyarın sonrası tekrarlar nitelikteyse, allerjiden şüphelenilmelidir. Deri prik testleri ya da spesifik IgE ölçümü pozitif saptanan hastalarda suçlanan allerjen öncelikle elimine edilir. Allerjen eliminasyon sonrası semptomların iyileştiğinin gözlenmesi ve çift kör, plasebo kontrollü provokasyon testiyle semptomların tekrar ortaya çıkması tanıyı kesinleştirir. Tedavide allerjiden kaçınma ve sorumlu ajana yönelik spesifik tedavileri varsa bunların uygulanması yer alır.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker; anjiyoödem; Tip 1 hipersensitivite

ABSTRACT IgE mediated urticaria and angioedema takes place in the etiology of the patients with both acute and chronic urticaria especially if the patient gives a convenient history. In patients with chronic urticaria/angioedema Type 1 hypersensitivity is more common in those having intermittent symptoms than patients with daily symptoms. The most frequent allergens triggering urticaria/angioedema are drugs, food allergens, latex, venoms and rarely pollens. Mast cells play a major role in the pathogenesis. They degranulate after the binding of the allergen to the IgE antibody found on the cellular surface releasing histamine and several other mediators. The result is an increase in vascular permeability and local vasodilation together with sensory nerve activation which give rise to clinical symptoms. Urticaria may accompany angioedema or they may be seen as isolated entities. There's a possibility for allergy even in isolated angioedema cases if it belongs to histaminergic subtype. The recurrence of symptoms related to an exogenous stimulus increases the likelihood of allergy. The exact diagnosis is made by a positive skin prick test or clinically significant specific IgE and remission following elimination. Double blind placebo controlled challenges should also be made to rule out spontaneous remission. Avoidance from the allergen is the mainstay of the treatment together with specific therapy against the culprit allergen if there's one.

Key Words: Urticaria; angioedema; Type 1 hypersensitivity

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):10-4

Ürtiker, değişken boyutlarda, 24 saatten kısa sürede geçen, pembe/kırmızı renkte ve kaşıntılı, ciltten kabarık, basmakla solan lezyonlardır. Bu lezyonların altı haftadan kısa sürmesi akut ürtiker, altı haftadan uzun sürmesi

ise kronik ürtiker olarak isimlendirilir. Kronik ürtiker, kendi içinde kronik spontan ürtiker ve kronik indüklenbilir ürtiker olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Kronik spontan ürtikerde lezyonlar, tanımlanabilir bir neden olmaksızın gelişir. Bu hastaların %30-50'sinde yüksek afiniteli IgE reseptörünün FcεRIα subünitesine karşı otoantikor bulunmaktadır. Kronik indüklenbilir ürtikerde ise lezyonlar tanımlanabilen fiziksel bir neden/nedenlerle ortaya çıkar.

Ürtiker prevalansı %0,11-0,6 arasında değişir (Tablo 2).¹⁻³

Ürtikerde derinin üst ve orta dermal tabakasında ödem meydana gelir. Anjiyoödem terimi ise derinin daha derin katmanlarında (derin dermis, subkütan veya submukozal tabakalar) oluşan ödemi tarif eder. Ürtiker mast hücre aracılı bir tablodur. Mast hücreleri ve duysal sinir uçları derinin derin katmanlarında daha az olduğundan anjiyoödemde kaşıntı azdır ya da hiç yoktur. Bu nedenle anjiyoödem daha çok ağrı ya da yanma hissine neden olur.⁴ Lokal vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı her ikisinde de klinik bulguları oluşturan temel değişikliklerdir. Ürtiker ve anjiyoödem bir arada görülebileceği gibi birbirlerinden bağımsız şekilde de klinikte karşımıza çıkmaktadır. Akut ürtikerli hastaların %50'sinden azında anjiyoödem eşlik ettiği düşü-

nülmektedir. Kronik spontan ürtikeri olanların ise %50'den fazlasında rekürren anjiyoödem eşlik eder. Bu grupta %30-40 hastada anjiyoödem olmadan tek başına ürtiker vardır. Buna karşın %10 hastada ise ürtiker olmaksızın anjiyoödem görülebilir. Kronik spontan ürtikeri olan hastalarda anjiyoödem çoğunlukla göz çevresi, dudak ve dilde olur. Daha nadir olarak eller, ayaklar ve genital bölge etkilenir.⁵ İzole kazanılmış anjiyoödem olan olgular yeni uluslararası uzlaşısı raporunda antihistaminiklere yanıt verip vermemesine göre ayrılmış ve antihistaminiklere yanıt veren grup "idiyopatik histaminerjik kazanılmış anjiyoödem" olarak tanımlanmıştır.⁶

Ürtikerin patogenezi oldukça karmaşıktır. Dermal mast hücrelerinden histamin salınımı patogeneizde önemli rol oynar. Aktifleşen mast hücrelerinden histamin, heparin, proteazlar gibi önceden sentezlenmiş mediyatörlerin yanı sıra prostaglandinler, lökotrienler, tümör nekrozis faktörü ve interlökin-8 gibi yeni sentezlenen sitokinler salınır. Bu mediyatörler vazodilatasyon (eritem), vasküler permeabilitede artış (ödem) ve duyu sinirlerinde aksonal refleks yanıtına neden olurlar. Akson refleks yanıtı nonadrenerjik ve nonkolinerjik tip C dermal liflerden substans P'nin salınması sonucu oluşmaktadır. Substans P güçlü vazodilatasyon etkisiyle birlikte dermal mast hücrelerinden daha fazla histamin salınmasına yol açarak reaksiyonu şiddetlendirir. Araşidonik asit metabolitlerinden prostaglandin D₂ vazodilatör etkilidir. Lökotrien C ve D ise vasküler permeabiliteyi artırır. Tüm bu mediyatörler sinerjistik etki gösterirler.⁴ Histaminin kronik spontan ürtikere eşlik eden anjiyoödemde de kısmen rol oynadığı bilinmektedir. Ancak hâlen kronik spontan ürtikere eşlik eden anjiyoödemde hangi mediyatörlerin yer aldığı kesin bilinmemektedir.⁵

Mast hücrelerini aktive eden herhangi bir uyarı tüm bu mediyatörlerin salınmasına ve dolayısıyla ürtiker/anjiyoödem gelişimine neden olabilir. Bu uyarılardan biri de bazofil ya da mast hücreler üzerinde bulunan IgE'nin antijenle birleşmesi yani Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur.

Akut ürtiker/anjiyoödemde Tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarının yeri olsa da artık etiyojideki rolünün sanılandan daha az olduğu kabul edilmektedir (bkz. Tablo 3). Ricci ve ark.nın bir çalışmasında, acil servise akut ürtikerle başvuran 814 çocukta sadece %10,8'inde allerjik ürtiker olduğu bildirilmiştir.⁷ Akut ürtikerli olguların yaklaşık %30-50'sinde hiçbir neden saptanamamaktadır.¹

TABLO 1: Kronik ürtiker alt grupları.

Kronik Spontan Ürtiker
Kronik İndüklenbilir Ürtiker
■ Semptomatik dermatografizm ■ Soğuk ürtikeri ■ Gecikmiş tip basınç ürtikeri ■ Solar ürtiker ■ Sıcak ürtiker ■ Vibrasyon anjiyoödem ■ Kolinerjik ürtiker ■ Kontakt ürtiker ■ Akuajenik ürtiker

TABLO 2: Ürtiker prevalansı.¹⁻³

Ürtiker tipi	Yaşam boyu prevalans	Nokta prevalans
Akut ürtiker	%10-20	-
Kronik ürtiker	%1,8	%0,5-1
Tüm ürtiker tipleri	%12-22	%0,11-%0,6

TABLO 3: Bildirilmiş akut ürtiker/anjiyoödem nedenleri.¹

İdiyopatik
Enfeksiyonlar
Viral
Adenovirüs
Sitomegalovirüs
Enterovirüs
Epstein-Barr
Hepatit A, B, C
Herpes simpleks
İnfluenza A
Parvovirus B19
Respiratuvar sinsitial virüs
Rotavirüs
Varisella zoster
Bakteriyel
Grup A beta hemolitik streptokok
Hemofilus influenza
Stafilokokkus aureus
Diğer enfeksiyonlar
Anisakis simpleks
Blastocystis hominis
Sıtma
Mikoplazma
Uyuz
İlaçlar
ACE inhibitörleri
Antibiyotikler (özellikle penisilinler ve sefalosporinler)
Antihistaminikler
Anti-TNF ajanlar
Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar
Kan ürünleri
Kandesartan
Epidural hyaluronidaz
Gadolinum içerenli kontrast maddeler
İyot içerenli kontrast maddeler
İntravenöz immünglobulin
İsotretinoin
Metilprednizolon (oral)
Opiatlar ve tramadol
Parasetamol
Proton pompa inhibitörleri
Aşılar
Gıdalar
İnek sütü
Yumurta
Balık ve deniz ürünleri
Meyveler
Yemişler
Domates ve diğer sebzeler
Buğday
Maya
Diğer
Böcek ısırması ve sokması
Kirpi diki
Lateks
Tiroid papiller kanser ve diğer tiroid bezi hastalıkları

Histaminerjik kazanılmış anjiyoödemli olgularda da semptom oluşumu dışarıdan alınan veya temas edilen bir uyararla ilişkiliyse ve bu ilişki pozitif deri prik testi ve/veya spesifik IgE varlığıyla gösterilebiliyorsa allerjiden şüphelenilmelidir.

İzole anjiyoödemli 929 hastadan oluşan 10 yıllık bir seride 124 (%16) olguda spesifik tetikleyici faktör (gıda, ilaç, böcek sokması, çevresel allerjen veya fiziksel uyarı) tanımlanabilmiştir.⁸

Ürtiker/anjiyoödem ilaca bağlı en sık görülen reaksiyon tipidir. Hastaneye yatırılan ve ilaç erüpsiyonu gelişen olguların %11,3-%16,6'sında bu erüpsiyonun ürtiker/anjiyoödem şeklinde olduğu saptanmıştır.

Yaşlılarda genel olarak ürtikerin etiyolojisinde ilaçlar ve özellikle de nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar daha sıktır.¹ Penisilin allerjisi de sıklıkla ürtiker şeklinde klinik belirti verir. Ürtiker ilaç alımını takiben birkaç dakika ile 10 gün arasında değişen sürelerde gelişebilmektedir. Geç başlangıçlı ürtikerde daha çok serum hastalığı benzeri Tip 3 reaksiyon sorumlu iken erken reaksiyonlarda Tip 1 IgE aracılı etiyoloji düşünülmelidir. Penisiline bağlı, IgE aracılı olup, yedi haftaya kadar sürebilen rekürren ürtiker ve artraljilerle seyreden bir sendrom da tanımlanmıştır. Sefalosporinler penisilinlerle çapraz reaksiyon göstererek ürtikere neden olabilmektedir. Ürtikere sık neden olan ilaçlar arasında sulfonamidler, analjezikler, radyokontrast maddeler, sedatifler, diüretikler sayılabilir. Opiatlar, vankomisin ve radyokontrast maddeler IgE aracılı mekanizma dışında çoğunlukla nonspesifik mast hücre degranülasyonu ile ürtikere yol açarlar. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanların da IgE aracılı reaksiyonların yanı sıra sikloksijenaz inhibisyonu yoluyla lökotrien sentezinde artışa ve ürtikere neden olabileceği bilinmektedir. Genellikle penisilin dışındaki ilaçlarla yapılan testler, ilaç ilişkili ürtiker/anjiyoödem tanısını doğrulayacak ya da dışlayacak güvenilirlikte değildir. Böyle ilaçlarla reaksiyon durumunda ampirik yaklaşımda bulunularak ilacın eliminasyonu veya başka ilaçla değişimi yoluna gidilir.⁴

Gıdalar akut ürtiker etiyolojisinde sıklıkla yer alırlarken, kronik ürtikere ise çok nadiren sebep olurlar. Teorik olarak her gıda allerjiye neden olabilse de en sık süt, yumurta, fıstık ve diğer yemişler, kabuklu deniz ürünleri, balık, buğday ve soya en sık reaksiyona neden olan gıdalardır.⁹ Gıda deri prik testlerinde hastanın semptomlarıyla uyummayan yanlış pozitif sonuçlara sıkça rastlanabilir. Ancak negatif prik test, IgE aracılı hipersensitivite tanısını dışlaması nedeniyle önemlidir. Gıda boyaları, doğal salisilatlar, benzoik asit deriveleri kronik

ürtikerin gizli sebepleri olarak gösterilmişlerdir. Aspirin duyarlılığı (ürtiker, astım veya rinit şeklinde) olan hastaların %15'inde tartrazin sarısına duyarlılık bildirilmiştir.⁴ Nettis ve ark.nın çalışmasında, kronik ürtiker/anjiyoödemle başvuran olguların %2'sinde tartrazin ve sodyum benzoatla çift kör, plasebo kontrollü provokasyon testi pozitif saptanmıştır, ancak bunun nonimmünolojik olduğu belirtilmiştir.¹⁰

Nadiren hastalar mevsimsel ürtiker/anjiyoödemden yakınırlar. Bu durumdan inhalan ve oral yolla alınan ya da temas edilen mevsimsel bir allerjen sorumlu olabilir. Allerjenin giriş yeri genellikle semptom karakterini de belirler. Örneğin; inhalan allerjenler daha çok solunum yolu semptomlarına, oral alınan allerjenler ürtiker/anjiyoödem ve gastrointestinal belirtilere sebep olur. Volonakis iki yıl üst üste sadece polen döneminde aktif, polene bağlı ürtikeri olan üç olguyu bildirmiştir.¹¹ Kontakt yoluyla oluşan ürtikere örnek olarak köpek tüyüne allerjisi olan bir kişide köpekle temas ettiği bölgede ürtikerin gelişmesi ya da gıda allerjisi olan bir kişide sorumlu gıdayla temasta ürtiker gelişmesi verilebilir.

Latekse bağlı kontakt ürtiker, IgE aracılı lateks duyarlılığının en sık rastlanan semptomudur. Diğer sistemik semptomlara öncül olabilir ya da tek başına görülebilir. Lateks duyarlılığı olan sağlık çalışanlarının %60-80'inde ellerde kontakt ürtikerin var olduğu bildirilmiştir. Semptomlar doğal lateks proteinleri ile oluşur ve IgE aracılıdır. Mukoza ile temas durumunda anjiyoödem de gelişebilir. Lateks proteinleri eldivenden temas edilen gıdalara geçebilir ve bu gıdaların da alımı sonrası duyarlı kişilerde IgE aracılı reaksiyon ortaya çıkar. Lateks-gıda sendromu, inhale edilen lateks allerjenleriyle bazı gıda allerjenlerinin (en sık avokado, kivi, muz, patates, domates, kestane, papaya) çapraz reaksiyonu vermesi sonucu ortaya çıkar. Bu gıdalarla ilişkili ürtiker tarifleyen hastalarda lateks allerjisi akıldan tutulmalıdır.^{12,13}

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında kronik ürtikerin atopik bir hastalık olduğu görüşü hakim olmuştur. Buna karşın kronik ürtikerde hemen her gün şikâyeti olan hastalarda Tip 1 hipersensitizasyon reaksiyonu oldukça nadirdir.

Bu hastalarda nonsteroid antiinflatuarlar, gıdalar ve gıda katkı maddeleri ile psödoallerjik reaksiyonlara daha fazla rastlanır. Aralıklı semptomu olan hastalarda ise Tip 1 allerji etiolojide gözden geçirilmelidir.¹⁴ Kronik ürtikerde gerçek allerjinin varlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Juhlin ve ark.nın 330 hastalık serisinde, hastaların %58'i şikâyetlerinin gıdalar ile arttığını belirtmiş ancak bunlardan hiçbirisi şüpheli gıdanın yasaklanmasından fayda görmemiştir.¹⁵ Kaplan ve ark.nın 1200 hastalık kronik ürtiker serisinde hiç gıda allerjisi saptanmadığı bildirilmiştir.¹⁶ Augey ve ark.nın 128 yetişkin kronik spontan ürtiker/anjiyoödemli hastayı içeren prospektif çalışmalarında, hastaların %46,7'sinde deri prik testleri ya da spesifik IgE ölçümüyle duyarlılık saptanmıştır. Otuz dokuz hastada aeroallerjen, altı hastada gıda allerjeni, beş hastada hem aeroallerjen hem gıda allerjeni ile duyarlılık tespit edilmiş, ancak hastalarda saptanan allerjenlerin hiçbirinin kronik ürtikerdan sorumlu olmadığı görülmüştür.¹⁷ Nettis ve ark.nın yayınında ise ürtiker ve anjiyoödemle başvuran 562 hastadan 38'inde IgE aracılı ürtiker olduğu bildirilmiştir. Bunların %28,9'unun ilaçlar (penisilinler, sefalosporinler, makrolidler) %36,8'inin gıdalar (yemiş, fındık, şeftali, domates, fındık) %21'inin polenler, %2,6'sının hymenoptera venomu, %10,5'inin lateks ile ürtikerin tetiklenmesi saptanmıştır.¹⁰

IgE aracılı ürtiker/anjiyoödemde tedavide öncelikle tanının kesin olduğundan emin olunmalıdır. Sorumlu olduğu düşünülen allerjenin eliminasyonu sonrası remisyon sağlanırsa bunun gerçekten eliminasyona mı bağlı olduğu ya da spontan mı geliştiği ancak çift kör plasebo kontrollü provokasyon testleriyle kanıtlanabilir. Ürtiker/anjiyoödem bir ilaca bağlı olduğu düşünülüyorsa tanı aşamasında ilaç tamamen kesilmeli ve eğer mutlak tedavi gerekiyorsa başka bir ilaç sınıfına geçilmelidir. Gıda ilişkili ürtikerde de Tip 1 allerjenlerden kaçınmayla semptomlar 24-48 saat içinde kaybolurken, psödoallerjide en az üç hafta süreyle eliminasyon klinik iyileşme sağlar.¹⁴ Allerjenin tespitinden sonra öncelikle tekrar maruziyet önlenmeli ve altta yatan etiolojiye yönelik tedavi var ise spesifik tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):11-21.
2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(8):869-73.
3. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5(11):125-47.
4. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p.1063-81.
5. Bork K. Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):23-31.

6. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.
7. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, Dondi A, Bendant B, Cipriani F, Masi M. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(11):1347-8.
8. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni I, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: A large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S116-25.
10. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2003;148(3):501-6.
11. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69(1):61-5.
12. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Committee of Latex Allergy; SEAIC. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(5):313-30.
13. Hunt LW, Fransway AF, Reed CE, Miller LK, Jones RT, Swanson MC, et al. An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers. *J Occup Environ Med* 1995; 37(10):1204-9.
14. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
15. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104(4):369-81.
16. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5): 363-8.
17. Augéy F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):349-53.

Kronik Ürtiker ve Anjiyoödem

Chronic Urticaria and Angioedema

Suna BÜYÜKÖZTÜRK^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:
Suna BÜYÜKÖZTÜRK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İstanbul, TÜRKİYE
suna.buyukozturk@gmail.com

ÖZET Kronik ürtiker olguların yaklaşık olarak %40'ında anjiyoödem ile beraber görülür ve ikisinin ortak mekanizmasında aktive olan deri mast hücrelerinden salınan histamin ve diğer bazı mediyatörler rol oynar. Bu aktivasyon çoğunlukla IgE aracılı allerjik bir duyarlaşma ile ilgili değildir. Hastaların ortalama olarak yarısında otoimmün bir mekanizmanın varlığı gösterilebilmekte; bir kısmında ataklar fiziksel faktörlerle tetiklenmekte; geri kalanları ise bir neden bulunamadığından “idiyopatik” olarak kabul edilmektedir. Tanı ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneden sonra ihtiyaca göre yapılacak bazı laboratuvar testleri ile konur. Olguların çoğu antihistaminik tedaviye iyi yanıt verir. Ancak çok sayıda antihistaminik kullanımına rağmen sık ve şiddetli atakları olan ve sık steroid kürlerine ihtiyaç duyanlarda tedavi zordur ve başka immünsüpresif veya immünomodülatör tedavilere başvurma ihtiyacı olabilir. Tedaviye dirençli ve sistemik semptomların bulunduğu hastalarda ayırıcı tanıda otoinflamatuvar hastalıklar, Schnitzler sendromu, ürtikeryal vaskülit gibi daha nadir hastalıklar dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker; anjiyoödem; Schnitzler sendromu; deri testi; mastositoz

ABSTRACT Angioedema accompanies chronic urticaria in 40% of patients and underlying mechanism is the release of histamine and some other mediators from activated mast cells, mostly not dependent to an IgE mediated allergy. In approximately half, an autoimmune mechanism can be shown. Urticaria attacks are triggered by some physical factors in a part of the patients and remaining is called “idiopathic chronic urticaria” when autoimmune mechanism or any trigger do not exist. The diagnosis depends on a detailed patient history and a careful examination followed by laboratory tests to be done accordingly. Most of the patients respond well to the antihistamines. However, management of those who still have severe symptoms in spite of high doses of antihistamines and frequently need corticosteroid treatment; then another immunosuppressant or immunomodulatory treatment may be needed. Autoinflammatory diseases, Schnitzler syndrome or urticarial vasculitis should be suspected in treatment resistant patients who have systemic symptoms.

Key Words: Urticaria; angioedema; Schnitzler syndrome; skin test; mastocytosis

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):15-20

Ürtiker ile anjiyoödem birlikteliği sık rastlanan bir klinik tablo olup, bu beraberlik son kılavuzlarda sadece “ürtiker” başlığı altında ele alınmaktadır.¹ Ürtiker, toplumun %15-25'inde yaşamın herhangi bir safhasında ortaya çıkabilen bir belirtidir.² Ürtiker lezyonları derinin üst tabakasında birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen farklı büyüklüklerde pembe-kızamık kaşıntılı kabarıklıklar şeklinde kendini gösterir ve genellikle 24 saat (nadiren 48 saat) içinde kaybolur veya yer değiştirir.^{3,4} Ürtikerli olguların %40 kadarında ürtikere anjiyoö-

dem de eşlik eder.⁵ Anjiyoödemde ise tutulan bölgede dermisin tüm tabakalarında ödem vardır ve bu kaşıntıdan çok yanma, karıncalanma ve bazen gerginliğe bağlı hafif bir ağrıyla birlikte dir. Ürtikerden farklı olarak anjiyoödem belirtilerinin kendiliğinden kaybolması 72 saate kadar uzayabilir.⁶ Anjiyoödemde sık olarak şişen bölgeler olan dudak, yanak ve göz çevresi dışında ağız, dil ve boğaz gibi mukozal alanlarda da ödem oluşabilir.

PATOFİZYOLOJİ

Ürtiker ve ona eşlik eden anjiyoödemde başlıca mast hücreleri rol oynar.⁶ Mast hücrelerinin çeşitli faktörlerle uyarılması sonucu salınan histamin, trombosit aktive edici faktör, lökotrien ve prostoglandinler duyu sinir uyarısı, vazodilatasyon, damar dışına sıvı çıkışı ve ortama hücre toplanmasına sebep olarak deride görülen lezyonların oluşmasına yol açar. Daha geç safhada salınan inflamatuvar sitokinler belirtilerin uzamasında rol oynayabilir. Histolojik olarak ürtiker alanındaki üst ve orta dermiste postkapiler venüller ve lenfatik damarların genişlemiş olduğu dikkati çeker. Kabarıklıkların olduğu deri bölgesinde endotelial hücre adhezyon moleküllerinin arttığı ve nötrofiller ve/veya eozinofiller, makrofajlar ve T hücrelerinden oluşan çeşitli yoğunlukta bir hücre infiltrasyonunun mevcut olduğu görülür. Ancak ürtikeryal vaskülitten farklı olarak hücre duvarında nekroz görülmez.⁶

ÜRTİKER / ANJİYOÖDEM TİPLERİ

Ürtiker genel olarak akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.⁶⁻⁸ Lezyonlar altı haftadan kısa sürdüğünde akut, uzun sürdüğü takdirde ise kronik ürtikerden bahsedilir. Kronik ürtikerin güncel sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO 1: Kronik ürtikerde güncel sınıflama.⁶

Kronik ürtiker alt grupları	
Kronik spontan ürtiker	Uyarılabilen ürtiker
Ürtiker, anjiyoödem veya her ikisinin bilinen veya bilinmeyen bir sebebe bağlı olarak kendiliğinden ortaya çıkması ve altı hafta veya daha uzun süre devam etmesi	■ Semptomatik dermatografizm ■ Soğuk ürtikeri ■ Gecikmiş basınç ürtikeri ■ Güneş ürtikeri ■ Sıcak ürtikeri ■ Vibratuar ürtiker ■ Kolinerjik ürtiker ■ Kontakt ürtiker ■ Akuajenik ürtiker

AKUT ÜRTİKER

Akut ürtiker (anjiyoödemle birlikte veya anjiyoödemli) en sık olarak ilaçlar, besinler, arı sokması, viral enfeksiyonlar, parazit enfeksiyonları ve bazı kontakt allerjenlere bağlı olarak gelişir. Akut ürtiker/anjiyoödem en sık sebep olan ilaçlar antibiyotikler (özellikle beta-laktam antibiyotikler ve sulfonamidler), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opiatlar ve narkotiklerdir. Besin allerjisinden en sık sorumlu olan yiyecekler ise süt, yumurta, fındık, balık ve kabuklu deniz ürünleridir. Ancak hastaların yaklaşık yarısında bir sebep bulmak mümkün olamamaktadır.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKER / ANJİYOÖDEM

Kronik ürtiker/anjiyoödem, yetişkin yaşta ve daha çok kadınlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Tahmini sıklığının %0,5-1 olduğu belirtilmektedir. Ürtiker ve anjiyoödem atakları farklı aralıklarla ve farklı şiddet derecelerinde kendini gösterir. Her gün tekrarlayan, yaygın ve şiddetli belirtileri olan hastalar yanında, atakları birkaç gün veya haftalık aralıklarla ortaya çıkan hastalar da olabilir. Ürtiker/anjiyoödem atakları bazı hastalarda yıllar içinde dalgalanmalar göstererek bazen kendiliğinden uzun süreli remisyona girebilirken, bir kısım hastada ise hiç ara vermeksizin çok uzun yıllar devam etmektedir. Genellikle hastalar ürtiker ataklarını yedikleri besinlere karşı oluşan bir allerjiye bağlamak eğilimindedir; ancak sorumlu besin veya besinleri saptayamadıklarını da ifade ederler. Gerçekten de kronik ürtiker hastalarında herhangi bir allerjik duyarlaşma sonucu atak tetiklenmesi son derece nadir bir durumdur. Sadece bazı besinler ve özellikle besin katkı maddeleri bir grup hastada psödoallerjen olarak mast hücresi degranülasyonuna sebep olabilir. NSAİİ'ler de bu hastaların bir kısmında ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları başlatabilir.

Kronik ürtiker, yaşam kalitesini ileri derecede etkileyen bir hastalıktır; hatta iş verimliliği, uyku bozukluğu, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal etkileşimler bakımından koroner kalp hastalıkları dâhil birçok ciddi kronik hastalığa eşdeğer olduğu kabul edilmektedir.⁹ Özellikle inatçı ve tedaviye yanıtsız olgular, sürekli doktor ve hastane değiştirerek yakınmalarına çare aramaya çalışmakta ve sürekli tekrarlayan belirtiler nedeniyle ümitsizliğe düşerek psikolojik ve hatta psikiyatrik semptomlar da yaşamaya başlamaktadır. Bu hastalarda psikiyatrik morbiditenin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Kronik spontan ürtiker etiyolojik mekanizma açısından kronik otoimmün ürtiker ve kronik idiyopatik ürtiker olarak iki gruba ayrılmaktadır.

KRONİK OTOİMMÜN ÜRTİKER

Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında otoimmün bir mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir.⁵ Bu hastaların ortalama %40'unda deri mast hücreleri ve dolaşan bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin alfa subünitleriyle reaksiyona giren IgG antikorlarının varlığı gösterilmiştir.⁵ Bu reaksiyon sonucu mast hücrelerinden salınan histamin ve diğer inflammatuar mediatörler ürtiker/anjiyoödem belirtilerinin oluşmasını tetikler.¹¹ Daha az oranda (%5-10) ise biz-zat IgE molekülünün kendisine karşı antikor geliştirebilir. Kronik ürtikerdeki antikorların varlığı hastadan alınan serumla yapılan deri testinin pozitif bulunması ile gösterilebilmektedir (otolog serum deri testi).^{12,13} Ayrıca bazofil histamin salınımı testi de fonksiyonel otoantikorların varlığını göstermek için değerli bir test olarak kullanılmaktadır.¹⁴ Kronik otoimmün ürtiker olgularının yaklaşık %30'unda antitiroid antikorlarının pozitif olduğu gösterilmiştir. Bazen de vitiligo veya romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıkların varlığı saptanabilmektedir.

KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKER

Fiziksel bir sebebin ve otoimmünite ile ilişkin delillerin bulunmadığı kronik ürtiker olgularında kronik idiyopatik ürtiker tanımı kullanılmaktadır. Ancak bu olgularda mast hücrelerinin aktivitesinden sorumlu mekanizma bilinmemektedir.

FİZİKSEL ÜRTİKER

Kronik ürtikerin bir alt grubu olan fiziksel ürtikerde sürtme, soğuk, sıcak, güneş ışığı ve basınç gibi fiziksel uyaranlar ürtiker ataklarını başlatır.^{7,8} Ancak spontan kronik ürtiker hastalarının önemli bir kısmında fiziksel uyaranların bazılarıyla ürtiker/anjiyoödem atağının başlayabildiği gözlenmektedir. Dermografizm, en sık rastlanan fiziksel ürtikerdir; derinin sürtme, sıkıştırma gibi sert bir temastan sonra kaşınarak kabarması şeklinde ortaya çıkar. Kolinerjik ürtiker egzersiz veya sıcağa maruz kalma sonucu vücut ısısının artmasıyla ortaya çıkan bir ürtiker tipidir. Soğuk ürtikeri soğuğa maruz kalan bölgelerde (yüz, eller, kollar) ortaya çıkabildiği gibi, ani olarak soğuk suya girilmesi durumunda anafilaksiye varan sistemik atak doğurabilir. Bazı hastalarda vücudun basınç gören bölgesinde basınç ortadan kalkmasından yarım saat veya çok daha sonra ürtiker/anjiyoödem ortaya çıkabilir ve saatler veya günler sürebilir (geç basınç ürtikeri).^{3,11}

TANI

Ürtiker/anjiyoödemde tanı ayrıntılı bir anamnez ve ardından yapılacak dikkatli bir fizik muayeneye dayanır. Bu yöntemle elde edilecek bilgilere dayanarak yapılacak laboratuvar incelemeleri sorumlu faktörlerin ve dolayısıyla alt grupların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Belirtilerin zamanı, sıklığı, süresi; lezyonların şekli, büyüklüğü, dağılımı; potansiyel tetikleyiciler (enfeksiyonlar, besinler, ilaçlar, böcek sokmaları, fiziksel uyaranlar, diğer hastalıklar); kişisel ve ailesel atopi öyküsü, ailesel ürtiker/anjiyoödem öyküsü, iş şartları, hobiler, stres faktörü, psikosomatik veya psikiyatrik hastalıklar, daha önce yapılan tedavilere alınan yanıtlar mutlaka dikkatle sorgulanmalıdır. Önemli olan bir diğer husus da hastada ağız içi veya başka bir bölgede metal bir cihazın bulunup bulunmadığının sorgulanmasıdır (diş protezi, metal köprü, kaplama, eklem protezi veya metal plak). Kendi kliniğimizin tecrübesi ve bunu destekleyen bazı bildiriler kronik metal maruziyetinin duyarlılık oranını artırarak ürtiker/anjiyoödem ataklarına sebebiyet verdiğini düşündürmektedir.¹⁵

Daha sonra yapılacak fizik muayene ile lezyonlara ait yukarıda belirtilen özellikler belirlenmeli ve varsa eşlik eden diğer patolojik bulgular not alınmalıdır.

TANISAL TESTLER

Allerji testleri: Tekrarlayan ürtiker/anjiyoödemle olan bir hastada anamnezle şüphelenilen bir allerjen mevcutsa (besin, ilaç, arı zehiri, lateks) uygulanacak deri testleri veya *in vitro* spesifik IgE incelemeleri böyle bir allerjinin doğrulanmasını sağlayarak sorumlu etkeni ortaya çıkarabilir. Bu testlerin deneyimli allerji uzmanları tarafından yapılması güvenilirliği sağlamak açısından önemlidir. Ancak kronik ürtiker/anjiyoödemde bahsedilen allerjenik bir nedenin rol oynaması oldukça nadir bir durum olup, gereksiz allerji testi uygulamalarından kaçınmakta fayda vardır. Ayrıca bu hastaların çoğunda dermografizmin mevcut olması, deri testleri için kontrendikasyon teşkil etmektedir. Kronik spontan ürtikerde NSAİİ'ye, besin ve besin katkı maddelerine non-allerjik bir duyarlılık bulunabileceği ve allerji deri testlerinin psödoallerji denilen bu duyarlılığı ortaya çıkarmada yerinin olmadığı dikkate alınmalıdır. Böyle bir duyarlılık ancak provokasyon testleri ile ortaya çıkarılabilir.

Fiziksel ürtiker düşünülen olgularda, klinik şartlarda şüphelenilen fiziksel uyaranlar uygulanarak etiyo-loji ortaya çıkarılabilir. Soğuk ürtikeri için buz testi, akuajenik ürtiker için ılık suya batırma testi, kolinerjik ürtiker için sıcak banyo testi, basınç ürtikeri için basınç uygulama testi gibi testler tanı için kullanılan yöntemlerdir.

Diğer biyopsimik testler: Kronik spontan ürtiker/anjiyoödemde ayırıcı tanı bakımından, yani gerek sistemik bir hastalığı ekarte etmek gerekse bir otoimmüniteyi gösterebilmek için bazı biyokimyasal incelemelerin yapılması gerekebilir. Bu incelemeler tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum protein elektroforezi, tiroid fonksiyon testleri ve anti-tiroid antikorları, fonksiyonel otoantikorlar, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) antijeni ve otolog serum deri testi olarak sıralanabilir. Otolog serum deri testi hastanın kendi serumunun sağlam deri bölgesine intradermal olarak enjekte edilmesi şeklinde uygulanır ve 15-20 dakika sonra bir kabarıklık ve kızarıklık oluşması halinde pozitif kabul edilir. Yularıda da değinildiği gibi bu testin pozitif olması kronik ürtikerin otoimmün karakterde olduğunu gösterir. Testin duyarlılığının %65-81, özgüllüğünün ise %71-78 arasında olduğu kabul edilmektedir.¹⁶ Yine otoimmüniteyi göstermek açısından bazofil histamin salınım testi de kullanılabilir, ancak bu yöntem akım sitometrisi gerektirmekte ve daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Ürtikeryal vaskülit ayırıcı tanısı bakımından lezyonlu bölgeden deri biyopsisi yapılması gerekebilir.

Ürtiker sebepleri araştırılırken rutin olarak kanser taraması yapılması önerilmemektedir. Çünkü böyle bir ilişkinin varlığını gösteren yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır.⁶

AYIRICI TANI

Anjiyoödemde ürtikerin eşlik ediyor olması, ayırıcı tanıda bazı anjiyoödem sebeplerini en baştan kolaylıkla dışla-

mamıza yardım eder. Bunlar başlıca: herediter anjiyoödem tip I, tip II, tip III, akiz anjiyoödem (C1 inhibitörün herediter olmayan sebeplerle azalması) olarak sıralanabilir.⁵ Bunların dışında kalan sebepler ise iyi bir anamnez ve bazı gerekli laboratuvar incelemelerinin yapılması ile ortaya çıkarılabilir. Görünüm olarak ürtiker/anjiyoödemle karıştırılabilecek bazı sendrom ve hastalıklar kendilerine has klinik özellikleri ve seyirleri ile klasik ürtiker/anjiyoödemden ayırt edilebilirler.⁶ Farklı patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan bu durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu hastalıkların çoğunda "genel hastalık hali" yaratan ateş, artralji, halsizlik gibi sistemik belirtiler söz konusudur ve inflamasyon belirteçlerinin yüksek bulunması şüpheyi artırır. Otoinflamatuar hastalıklarda anjiyoödem çok nadir ve atipik bir belirtidir. Ancak ürtikeryal vaskülit olgularının bazılarında anjiyoödem görülebilir. Bu olgularda ürtiker lezyonları 24 saatten daha uzun devam eder ve iyileşirken yerinde geçici bir hiperpigmentasyon veya hematoma bırakır. Yine genel hastalık semptomları, ateş, eklem ağrısı gibi yakınmalar mevcuttur. Tanı papiller ve retiküler dermisteki küçük damarlar çevresinde lökositoklastik vaskülit ve/veya perivasküler fibrin birikimi gibi histolojik bulgularla doğrulanır.¹⁷ Tedavi bölümünde anlatılacağı üzere, yüksek dozda antihistaminiklere ve özellikle omalizumab tedavisine yanıt vermeyen olgularda otoinflamatuar sendromların veya ürtikeryal vaskülitin akla getirilmesi önerilmektedir.¹

TEDAVİ

KAÇINMA

Ürtiker/anjiyoödemden sorumlu tetikleyicinin bulunması durumunda bu ajandan kaçınılması benzer bir atağın tekrarlamasını önleyebilir. Sebebin bulunamaması durumunda kaçınma önlemleri sadece mast hücresi uyarılabilecek olası faktörlere yönelik olarak alınabilir. Örnek olarak, besin katkı maddeleri, kafein, çikolata,

TABLO 2: Ürtiker/anjiyoödem benzeri belirtilere yol açabilen hastalık ve sendromlar.

- Makülopapüler kütanöz mastositoz (Urticaria pigmentosa)
- Ürtikeryal vaskülit
- Bradikinin-aracılı anjiyoödem
- Egzersize bağlı anafilaksi
- Cryoprin-ilişkili periyodik sendromlar (CAPS: ürtikeryal raş, ateş atakları, artralji veya artrit, gözde inflamasyon, yorgunluk ve baş ağrıları), ailesel soğuk ürtikeri (Ffamilial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)), Muckle-Wells sendromu (MWS) veya neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalığı (NOMID)
- Schnitzler sendromu (rekürren ürtikeryal raş ve monoklonal gamopati, rekürren ateş atakları, kemik ve kas ağrıları, artralji veya artrit ve lenfadenopati)
- Gleich sendromu (eozinofili ile seyreden epizodik anjiyoödem)
- Well's sendromu (eozinofili ile birlikte granümatöz dermatit)

alkol, baharat ve aşırı egzersiz vs. sayılabilir. Bu amaçla kılavuzlarda “psödoallerjiden kaçınma diyeti” olarak adlandırılan diyetler önerilmekte ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir.⁶ Fiziksel ürtiker tanısı konulan kişilerde her zaman kolay olmamakla birlikte, sorumlu fiziksel uyaranlara maruziyetin ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesi önemlidir.

Bazı enfeksiyonların, özellikle *H. pylori* enfeksiyonunun kronik spontan ürtiker ile ilişkili olduğunu gösteren muhtelif yayınlar bulunmakla beraber, bu konuda henüz kesin bir uzlaşma sağlanmamıştır. Ancak son kılavuzlar en azından gastrik kanser riskini azaltmak üzere *H. pylori* eradikasyonu yapılmasını önermektedir.⁶

MEDİKAL TEDAVİ

Ürtiker/anjiyoödemde ilaç tedavisinin temelini H1 antihistaminikler oluşturur.^{6,18} Yan etkiler bakımından güvenli olmaları nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar yeni kuşak antihistaminiklerdir (Tablo 3). Birinci kuşak antihistaminikler antikolinergik ve sedasyon yapıcı etkileri nedeniyle genellikle kaçınılan ilaçlardır. GA²LEN kılavuzu yetişkinler ve özellikle çocuklar için birinci kuşak antihistaminiklerin kullanımını kesinlikle önermemektedir.⁶ Ancak semptomların şiddetli olması durumunda, kesin kontrendikasyon (glokom, prostat hipertrofisi, kardiyak hastalık, yaşlılık) bulunmaması şartıyla kısa süreli olarak birinci kuşak antihistaminikler tedaviye eklenebilir. Bu ilaçların sedasyon yapıcı etkileri de hastanın rahatlamasına katkıda bulunabilmektedir. Bazı olgularda H2 antihistaminiklerin H1 antihistaminiklerle birlikte kullanılmasının daha etkili olduğu görülmektedir. Kronik ürtikerde antihistaminik ilacın semptomlar devam ettiği sürece, etkili olan en düşük dozda devamlı kullanılması önerilir. İlaça rağmen hâlâ semptomları devam eden olgularda diğer bir gruptan antihistaminik denenebilir. Yeni kılavuzlarda, farklı antihistaminikleri kombine etmek yerine aynı grup antihistaminik dozunun dört katına kadar yükseltilmesi de önerilmektedir.⁶ Buna rağmen hâlâ kontrol altına alınamayan olgularda ise kısa süreli kortikosteroid kürleri yapılabilir. Kortikosteroidlerin kronik ürtiker/anjiyoödemli hastalarda uzun süreli kullanılması kesinlikle önerilmemektedir. Antihistaminiklere rağmen sık ve/veya uzun kortikosteroid kürleri gereken olgularda ise üçüncü basamak tedavilere geçilmesi düşünülmelidir. Antihistaminiklerin yüksek dozlarına rağmen belirtileri şiddetle devam eden hastalarda siklosporin kullanımının etkili ol-

TABLO 3: Ürtiker/anjiyoödem tedavisinde kullanılan antihistaminikler.

Yeni kuşak antihistaminikler	
Grup	Günlük yetişkin dozu
Setirizin	10-40 mg
Levosetirizin	5-20 mg
Loratadin	10-40 mg
Desloratadin	5-20 mg
Feksofenadin	120-480 mg
Birinci kuşak antihistaminikler	
Hidroksizin	25-50 mg x 3-4
Difenhidramin	25-50 mg x 4
Siproheptadin	4-20 mg
Klorfeniramin	4 mg x 4
Klemastin	1,34-2,68 mg x 3-4

duğuna ilişkin yayınlar mevcuttur ve bu tedavi modeli ürtiker kılavuzunda üçüncü basamak tedavi olarak yer almaktadır.^{18,19} Ancak kronik ürtikerde siklosporin kullanımı ülkemizde “endikasyon dışı ilaç raporu” düzenlenmesi ile mümkün olabilmektedir. Bu tedavide önerilen doz ortalama olarak 2x100 mg/gün şeklindedir. Siklosporin başlanmasından sonra belirli aralıklar ile böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının takibi gerekmektedir. Bunun dışında ağır, dirençli olgularda sulfasalazin; dapsone; anti-IgE monoklonal antikor omalizumab; ve intravenöz immünglobulin G uygulanmasının etkinliğini gösteren bildiriler bulunmaktadır. Özellikle omalizumabın gerek spontan kronik ürtikerde gerekse güneş, soğuk, sıcak, güneş ve gecikmiş basınç ürtikeri gibi fiziksel kronik ürtiker olgularında başarıyla kullanıldığına ilişkin yayınlar gittikçe artmaktadır.²⁰⁻²² Antihistaminik tedavisine dirençli kronik ürtiker/anjiyoödem olgularında omalizumab tedavisine geçilmesi, ürtiker kılavuzunda üçüncü basamak uygulama olarak yer almaktadır.¹⁸ Yine dirençli olgularda tedaviye montelukast eklenmesi önerilmekle birlikte, bu konudaki kanıtlar henüz güçlü değildir. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta, tedaviye eklenen herhangi bir ilacın etkinliğine karar verilmesi için en az dört hafta beklenmesi gerektiğidir. Dolayısıyla bundan önce bir ilaç değişikliğine gidilmemelidir. Ayrıca kronik ürtiker/anjiyoödem dalgalanmalar ve spontan remisyon gösterebilen bir hastalık olduğu da dikkate alınmalı ve tedaviye devamın gerekliliği üç-altı ay aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68(6):816-9.
2. Poonawalla T, Kelly B: Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(1):9-21.
3. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):631-50.
4. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S138-49.
5. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J* 2008;1(6):103-13.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
7. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196-205.
8. Magerl MA, Altrichter S, Boodstein N, Güzelbey O, Keßler B, Krause K et al. Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008;3(1):2-18.
9. Weldon DR: Quality of life in patients with urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(2):96-9.
10. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyükoztürk S, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):29-33.
11. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3):465-74.
12. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154(5):813-9.
13. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256-68.
14. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106(5):1001-6.
15. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirtürk M, Erdoğan D, Pur L, Colakoğlu B, et al. Nickel dental alloys can induce laryngeal edema attacks: a case report. *J Dermatol* 2013;40(9): 740-2.
16. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(3):446-52.
17. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17(5):565-9.
18. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
19. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2): 365-72.
20. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101-9.
21. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368 (10):924-35.
22. Büyükoztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012;39(5):439-42.

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlara Bağlı Ürtiker ve Anjiyoödem

Urticaria and Angioedema Induced by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Ali KOKULUDAĞ^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ali KOKULUDAĞ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
al kokuludag@yahoo.com

ÖZET Nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lar tüm dünyada en çok reçete edilen ajanlar arasındadır ve NSAİİ'ler, anjiyoödem oluşturan en önemli ilaçlardır. NSAİİ'ler ile oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları allerjik (immünolojik) ve allerjik olmayan olarak iki gruba ayrılır. NSAİİ'lere duyarlı birçok hasta, yapısal olarak birbirinden farklı birden çok NSAİİ'nin alınmasından sonra semptomları gösterir. Bu reaksiyonun mekanizması siklooksijenaz 1 enziminin inhibisyonu ve sisteinil lökotrienlerin yapımının artması ile ilişkilidir, "çapraz reaktif NSAİİ aşırı duyarlılığı" olarak isimlendirilir. Bu mekanizma immünolojik değildir. Bazı hastalarda semptomlar tek bir NSAİİ'nin veya aynı kimyasal gruptan birden çok ilacın alınması ile ortaya çıkar. Kimyasal olarak farklı diğer ilaçları iyi tolere ederler. Mekanizma immünolojiktir, "selektif tip NSAİİ aşırı duyarlılığı" olarak tanımlanır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; non-steroid antiinflatuar ilaçlar

ABSTRACT Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most prescribed medications worldwide. NSAIDs are one of the most important drugs eliciting angioedema. Hypersensitivity reactions to NSAIDs are divided into allergic (immunologically mediated) and nonallergic. Most patients hypersensitive to NSAIDs present symptoms after intake of more than one, chemically nonrelated NSAIDs. The mechanism of this reaction is related to inhibition of cyclooxygenase-1 enzyme and increased generation of cysteinyl leukotrienes. This is called the cross-reactive type of NSAIDs hypersensitivity, and the mechanism of the reaction is not immunological. In some patients, hypersensitivity symptoms occur only after the ingestion of a single, specific NSAID or more than one, but belonging to the same chemical group, while other chemically nonrelated drugs are generally well tolerated. The mechanism of this reaction is immunological. This is called the selective type of NSAIDs hypersensitivity.

Key Words: Angioedema; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):21-5

Nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lar tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. İmmünolojik (allerjik) veya immünolojik olmayan mekanizmalar ile değişik organları etkileyerek birçok farklı semptomlarla kendini gösteren geniş bir spektrumda aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açarlar. Bunlar, duyarlı kişilerde ortaya çıkan ve önceden tahmin edilemeyen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. NSAİİ'ler, tüm ilaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonların %20-25'inden sorumludur. NSAİİ'lere bağlı hipersensitivite reaksiyonları toplumun %0,3-2,5'inde görülür.¹ NSAİİ'ler ile oluşan klinik bulgular içinde en sık görülenler ürtiker ve/veya anjiyoödemdir. NSAİİ'ler "angiotensin converting enzyme

(ACE)” inhibitörleri ile birlikte ilaca bağlı anjiyoödem en önemli sebeplerindendir. Bunun dışında, rinit ve astım şeklinde solunum yolu semptomlarına ve anafilaksiye yol açarlar.

Aspirin, antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar olarak ilk geliştirilen ilaç olmakla birlikte, bugün aynı mekanizmayı kullanarak aynı etkilere sahip çok sayıda ilaç olup, hepsi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle Aspirin’e bağlı astım, ürtiker gibi tanımlamalar yerine NSAİİ’lere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımının kullanılması önerilmektedir.² NSAİİ’ler kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmıştır.² Hastaların aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından değerlendirilmesinde bu sınıflamanın bilinmesi tanıda yardımcı olur.

1. Salisilik asit deriveleri: Aspirin, sodyum salisilat, diflunisal, salsalat, sülfasalazin,

2. Para-aminofenol: Parasetamol,

3. Propionik asit deriveleri: İbuprofen, naproksen, fenoprofen, furbiprofen, ketoprofen,

4. Asetik asit deriveleri: Diklofenak, etodolak, ketorolak, indometasin, sulindak, tolmetin,

5. Enolik asit deriveleri: *Pirazolonlar:* Fenilbutazon, dipiron,

Oksikamlar: Piroksikam, meloksikam, tenoksikam, lornoksikam,

6. Fenamik asit deriveleri: Mefenamik asit, meklofenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit,

7. Selektif siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri: Selekoksisib, rofekoksib.

NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

NSAİİ’lere bağlı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının geniş bir spektruma sahip olması nedeni ile bu reaksiyonlar tanı ve tedaviyi kolaylaştırmak için sınıflandırılmıştır.² Ancak her olguya bu sınıflandırmada yer bulmak mümkün olmayabilir. NSAİİ’ler ile oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları immünolojik (allerjik) ve immünolojik olmayan olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik olmayan reaksiyonlar daha önce intolerans, psödoallerji, idiyosinkrazi olarak isimlendirilen reaksiyonları kapsar.

NSAİİ’lere duyarlı hastaların çoğu kimyasal olarak birbiriyle ilişkili olmayan birden çok NSAİİ’ye karşı aşırı duyarlılığa sahiptir. Bu aşırı duyarlılık, ortak özellik olan

COX-1 enzim inhibisyonundan kaynaklanır. İmmünolojik olmayan mekanizma ile oluşan bu durum “çapraz reaktif NSAİİ aşırı duyarlılığı” olarak isimlendirilir. Çapraz reaktif NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları başlığı altında üç klinik durum söz konusudur:²

1. NSAİİ’ler ile şiddetlenen solunumsal hastalık (rinit, astım): Bu durumda zeminde rinosinüzit, nazal polip, astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda NSAİİ’ler ile belirtiler şiddetlenir. Daha önce Samter sendromu, aspirin ile şiddetlenen solunumsal hastalık olarak isimlendirilmiştir.

2. NSAİİ’ler ile şiddetlenen cilt hastalığı (ürtiker, anjiyoödem): Kronik ürtikeri olan hastalarda semptomların NSAİİ’ler ile şiddetlenmesidir. NSAİİ’ler, kronik ürtikerli hastaların %10-30’unda semptomları artıran faktör olabilir.²

3. NSAİİ’ler ile oluşan ürtiker ve anjiyoödem: Sağlıklı olan kişilerde aynı sınıftan olmayan farklı iki veya daha fazla NSAİİ ile ürtiker ve/veya anjiyoödem oluşmasıdır.

Bazı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları tek bir molekülün veya aynı kimyasal gruptan birden çok NSAİİ’nin alınmasından sonra ortaya çıkar. “Selektif NSAİİ aşırı duyarlılığı” olarak da isimlendirilen bu durumda diğer kimyasal gruplardan NSAİİ’ler iyi tolere edilir. Çapraz reaktif olmayan bu tip reaksiyonlar immünolojik mekanizma ile oluşur. İmmünolojik mekanizma ile oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları başlığı altında iki klinik durum vardır:

1. Tek bir NSAİİ ile oluşan ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi: Geçmişinde ürtiker veya solunum yolu hastalığı olmayan kişilerde tek bir NSAİİ ile veya aynı sınıftan birden çok NSAİİ ile ürtiker ve/veya anjiyoödem veya anafilaksinin oluşmasıdır.

2. Tek bir NSAİİ ile oluşan geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları: Tek bir NSAİİ alınmasında 24-48 saat sonra, fiks ilaç erüpsiyonu gibi cilt veya nefrit gibi organ spesifik belirtilerin oluşmasıdır.

PATOFİZYOLOJİ

NSAİİ’ler, COX enzimini ve bu şekilde prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. COX enzimi iki şekilde bulunur. COX-1 izoenzimi endotelde, midede, böbrekte yapısal bulunur. COX-2 izoenzimi inflamasyon alanında proinflamatuvar sitokinler ve endotoksin ile uyarılır. NSAİİ’ler ile oluşan istenmeyen reaksiyonlar COX-1 enzimini inhibe edebilme özelliği ile iliş-

kilidir. NSAİİ'lerin COX-1 enzim üzerine olan inhibitör etkileri farklılık göstermektedir. İn vitro çalışmada bazı NSAİİ'lerin COX-1 enzimini inhibe etme oranları keto-rolak için %100, flurbiprofen için %96, Aspirin için %92, ketoprofen için %91, ibuprofen için %88, naproksen için %85, indometazin için %83, tolmetin için %83, fenoprofen için %80, meklofenamat için %73, piroksikam için %70, sulindak için %68, diklofenak için %66, etodolak için %28, nimesulid için %40, meloksikam için %28, selekoksib için %60, rofekoksib için %18 olarak bulunmuştur.³ NSAİİ'ler COX enzim üzerine olan inhibitör etkilerine göre de sınıflandırılmıştır.³

1. COX-1/COX-2 inhibitörleri:

Asetik asit deriveleri: Diklofenak, etodolak, keto-rolak, indometazin, sulindak, tolmetin,

Fenamik asit deriveleri: Mefenamik asit, meklofenamik asit,

Propionik asit deriveleri: İbuprofen, naproxen, fenoprofen, flurbiprofen,

Piroksikam

Pirazolonlar: Fenilbutazon, oksifenbutazon

Salisilik asid deriveleri: Aspirin, sodyum salisilat, diflunisal, salsalat,

2. Zayıf COX-1/COX-2 inhibitörleri:

Parasetamol,

3. Tercihen COX-2 inhibitörleri:

Meloksikam, nimesulid,

4. Selektif COX-2 inhibitörleri:

Koksibler: Selekoksib, rofekoksib.

Kronik ürtikerli hastalarda NSAİİ'ler ile şiddetlenen ürtiker ve/veya anjiyoödemde veya kronik ürtikeri olmayan kişilerde birden çok kimyasal gruba bağlı NSAİİ'ler ile oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödemde COX-1 enziminin inhibisyonu temel mekanizmayı oluşturur. COX-1 inhibisyonu sonucunda araşidonik asit metabolizmasının 5-lipooksijenaz yoluna kayması ile sisteinil lökotrien (LT)'ler gibi vazoaktif maddeler aşırı sentez edilir ve salınır.⁴ LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ yapımı artar iken, prostaglandin E₂ (PGE₂) azalır. PGE₂'nin lipooksijenaz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi azalır. PGE₂'nin, deney hayvanlarında peritoneal mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁵ Mast hücreleri esas hücresel eleman olarak görülmektedir. NSAİİ'lere bağlı aşırı duyarlılıkta LT'lerin majör mediyatör olarak rolleri iyi bilinmektedir. NSAİİ'lere karşı

aşırı duyarlılığa sahip kişiler, bu ilaçlara maruz kalmadan önce de fazla miktarda LT'leri sentez etmektedirler. NSAİİ'lere duyarlı astımlı hastaların bronş mukozasında LTC₄ sentetaz enzimi fazla miktarda eksprese edilir.² Spontan kronik ürtikerli hastalarda NSAİİ'ler ile ürtikerin şiddetlenmesinde lökotrien reseptör antagonistlerinin koruyucu etki göstermesi de sisteinil LT'lerin rolünü gösterir.⁶

Zeminde kronik ürtiker olsun veya olmasın, farklı sınıflardan birçok NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda, COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlar arasında çapraz reaksiyon olurken; nimesulid, parasetamol, meloksikam gibi COX-1 üzerine zayıf etkili ilaçlar, selekoksib, rofekoksib gibi selektif COX-2 inhibitörleri veya tramadol gibi analjezik etkili opiat agonistleri iyi tolere edilir.⁴

Tek bir NSAİİ ile veya aynı kimyasal gruptan birden çok NSAİİ ile oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödem, Tip I allerjik reaksiyon ile uyumlu klinik özellikleri vardır;¹ Reaksiyonun molekül yapısına bağlı olması, daha önce aralıklı kullanım ve ilaca maruz kalmanın olması (immünolojik duyarlanma safhası) reaksiyonun zamanla azalması (immünolojik hafızanın zayıflaması) gibi. Ancak, az sayıda hastada spesifik IgE gösterilmiştir.⁷ Bu nedenle mekanizma tam olarak belirlenememiştir.¹

KLİNİK

NSAİİ'ler ile oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödem klinik bulgular içinde en sık görülenleridir. NSAİİ'ler ACE inhibitörleri ile birlikte ilaca bağlı anjiyoödem en önemli sebeplerindendir. NSAİİ'ler ile oluşan anjiyoödem klinik özellikleri, akut allerjik ödeminkinden farklı değildir. Allerjik anjiyoödemde olduğu gibi sorumlu ilacın alınmasından sonra dakikalar içinde gelişir. Cilt bulguları dışında rinit ve astım şeklinde solunum yolu semptomlarına ve anafilaksiye yol açarlar. Altı yüz elli dokuz hastayı içeren bir çalışmada, NSAİİ'lere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının %76'sı immünolojik olmayan, %24'ü immünolojik olarak bulunmuştur.⁸ Her iki grupta da NSAİİ'ler ile oluşan klinik bulgular içinde en sık ürtiker ve/veya anjiyoödem görülmüştür. Anjiyoödem, olguların yaklaşık yarısında ürtiker ile birlikte ortaya çıkar, anafilaksinin bir parçası olarak da oluşabilir.⁵ İmmünolojik grupta anafilaksi sıklığı ikinci sırada iken, astım daha çok immünolojik olmayan grupta görülmüştür.⁸

Zeminde kronik spontan ürtikeri olan hastalarda NSAİİ'ler ile oluşan belirtiler doza bağımlıdır.² Kronik ürtiker aktif iken daha şiddetlidir. Bu hasta grubunda

NSAİİ duyarlılığı, kronik spontan ürtikerin başlamasından yıllar önce görülebilir. Hastaların %30'unda izlem sırasında ürtiker gelişmiştir.⁹

Kimyasal veya yapısal olarak ilişkili olmayan birçok NSAİİ'ye karşı aşırı duyarlılık gösteren ve zeminde kronik ürtikerin olmadığı hastalarda belirtiler sıklıkla ilk karşılaşmada ortaya çıkmaktadır. Allerjik anjiyoödemde olduğu gibi belirtiler, sorumlu NSAİİ'nin ağızdan alınımından, enjeksiyonundan veya topikal uygulanmasından sonra dakikalar içerisinde veya birkaç saatte ortaya çıkmaktadır.⁵ Bu hasta grubunda Aspirin ve kuvvetli COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'lerin tümü semptomları başlatır. Zayıf inhibitörler yüksek dozda (1000 mg veya daha fazla parasetamol) kullanıldığında olguların %25'inde semptomlara neden olabilir.¹⁰ Selektif COX-2 inhibitörleri iyi tolere edilir.

Tek bir NSAİİ ile veya aynı kimyasal gruptan birden çok NSAİİ ile oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödem, ilacın alınmasından dakikalar sonra ortaya çıkar, bir saat içinde tepe noktasına ulaşır.² Hastalar kimyasal yapı benzerliği olmayan diğer gruptan NSAİİ'leri iyi tolere ederler. Zeminde kronik ürtiker yoktur, ancak hastanın geçmişinde gıda veya antibiyotik allerjisi olabilir.⁸ Selektif aşırı duyarlılığı olan hastalar anafilaksi gibi daha şiddetli reaksiyon geliştirirler.¹ Hastanın hikâyesinde, daha önce aynı ilacın ağrı giderici olarak aralıklarla kullanıldığı dikkati çeker. Chaudhry ve ark.nın çalışmasında, bu tip aşırı duyarlılık diklofenak ve selekoksib ile daha sık saptanmıştır; ibuprofen ile seyrek, Aspirin ile görülmemiştir.¹

TANI

Hastanın ayrıntılı alınan anamnezi ile sorumlu ilaç saptanabilir. Anamnezde, anjiyoödem özellikleri, ilacın alınması ile belirtilerin başlaması arasındaki zaman, belirtilerin devamı ve tedaviye yanıtı üzerinde durulmalıdır. NSAİİ'nin alınımından sonra anjiyoödem ataklarının görüldüğü kişilerde zeminde kronik ürtikerin olup olmadığı, tek bir NSAİİ ile mi yoksa farklı kimyasal gruplardan birden çok NSAİİ ile mi anjiyoödem oluştuğu, tolere edilen NSAİİ'ler belirlenmelidir.¹¹ Bu bilgiler, çapraz reaktif ve selektif aşırı duyarlılıkta farklı olan tanı yaklaşımını belirleyecektir. Reaksiyonun aniden veya geç olarak ortaya çıkması reaksiyonun immünolojik olduğu (IgE veya T-hücre aracılı) veya immünolojik olmadığı konusunda fikir verebilir.

Geçmişte veya reaksiyon zamanında astım, nazal polipozis ve kronik ürtikerin varlığı immünolojik ol-

mayan reaksiyonu ima eder.¹ Anamnezde kimyasal olarak farklı gruplardan iki veya daha fazla NSAİİ ile reaksiyon tanımlanması da immünolojik olmayan mekanizmayı düşündürür. İmmünolojik olmayan mekanizmalar ile oluşan, çapraz reaktif aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında cilt testlerinin tanılabilir değeri yoktur.² Oral provokasyon testi tek güvenilir tanı yöntemidir.⁵ Anamnez yeterli olmadığında şüpheli NSAİİ ile oral provokasyon testi tanının teyit edilmesi veya dışlanması için gereklidir. Bununla beraber, oral provokasyon testi ile tanı teyit edildikten sonra, çapraz reaktif mekanizma olup olmadığını göstermek için sonraki aşamada kuvvetli COX-1 inhibitörü ile provokasyon yapmak gerekir.^{1,8} Hasta öyküsü yeterli ise sonraki aşamaya geçilip, provokasyon testi reaksiyonun çapraz reaktif mi, yoksa selektif mi olduğunu ayırmak için Aspirin ile veya başka bir COX-1 inhibitörü ile yapılır. Ancak, testin getireceği risk ile tanının teyit edilmesinin getireceği fayda göz önüne alınarak her hastada kişisel olarak karar verilmelidir.² Aspirin dışındaki bir NSAİİ ile oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonunda çapraz reaktiviteyi teyit etmek veya dışlamak için Aspirin ile oral provokasyon testi yapılması uygundur.² Sonuç pozitif ise çapraz reaktif reaksiyon kabul edilir ve bir sonraki provokasyon testinin COX-2 inhibitörü ile yapılması uygundur. Hasta aspirini tolere eder ise şüpheli ilaca karşı selektif aşırı duyarlılık olarak değerlendirilir. Birçok hastada diğer NSAİİ'ler iyi tolere edilir. Aspirin şüpheli ilaç ise çapraz reaktiviteyi teyit etmek veya dışlamak için indometazin gibi başka bir kuvvetli COX-1 inhibitörü ile test yapılmalıdır.

Oral provokasyon testi için anlaşmaya varılmış bir protokol yoktur.² Tek dozun 1/10'u ile başlamak ve iki-üç basamakta terapötik doza ulaşıncaya kadar iki saatte bir dozu artırmak mümkündür. Bu test için hastanın bir iki haftalık sürede deri döküntüsü olmaması ve antihistaminik kullanmaması gerekir. Provokasyon testleri anafilaksi tedavisinin yapılabileceği yetişmiş personelin olduğu merkezlerde yapılmalıdır.

Zeminde kronik ürtiker olmaksızın tek bir NSAİİ alımı ile ani olarak anjiyoödem gelişmesi, daha sonraki zamanda kimyasal olarak ilişkili olmayan başka bir gruptan NSAİİ'yi tolere etmesi immünolojik mekanizmayı düşündürür. Çapraz reaktiviteyi dışlamak için kimyasal olarak ilişkili olmayan başka bir gruptan kuvvetli COX-1 inhibitörü (tercihen Aspirin) ile oral provokasyon yapılabilir.² İmmünolojik mekanizmanın düşünüldüğü durumda IgE aracılı aşırı duyarlılığı teyit etmek için şüpheli ilaç ile deri testi yapılabilir. Pirazonlardan propi-

fenazon aşırı duyarlılığı, 53 hastanın %96'sında IgE aracılı mekanizma deri testi ve ELISA ile gösterilmiştir.¹² Diğer sınıflarda testin faydası kanıtlanmamıştır. Deri testi yapılacak ise reaksiyondan sonra kısa sürede yapılması uygundur. Zaman geçtikçe deri testi pozitifliği azalır. Tanı için ilaç spesifik IgE'nin in vitro ölçümü deri testlerinden daha az faydalıdır.²

NSAİİ aşırı duyarlılığında in vitro bazofil aktivasyon testinin tanısal değeri sınırlı, duyarlılığı düşüktür. Duyarlılık %40-70 arasında değişirken, Bavbek ve ark.nın çalışmasında %16,7-%33,3 arasında bulunmuştur.¹³ Selektif olarak pirazolon aşırı duyarlılığı olan hastalarda, cilt testi negatif olanlarda da pozitif saptanabilmesi nedeni ile faydalı bulunmuştur.¹⁴ Bazofil aktivasyon testi, NSAİİ aşırı duyarlılığında provokasyon testinin yapılamadığı durumlarda endike olabilir. Negatif prediktif değeri düşük olduğundan pozitif sonuçlar,

NSAİİ aşırı duyarlılığını teyit ederken, negatif sonuçlar ekarte etmeyebilir.

TEDAVİ

Kronik ürtikerli hastalarda veya birden çok gruptan NSAİİ'ye karşı aşırı duyarlılığa sahip kişilerde özellikle kuvvetli COX-1 inhibityonu yapan NSAİİ'lerden kaçınılmalıdır. Nimesulid, meloksikam veya parasetamol provokasyon testinde tolere ediliyorsa analjezik olarak kullanılabilir. NSAİİ'lere duyarlı kronik ürtikerli hastalarda COX-2 inhibitörleri iyi tolere edilir.¹⁵ Parasetamol ile oluşan hafif reaksiyonlarda, acil kullanım gerektiğinde antihistaminikler ile premedikasyon bir seçenek olabilir.¹⁶ Tek bir NSAİİ ile oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödem söz konusu ise hasta başka bir kimyasal gruptan NSAİİ alabilir. Alternatif NSAİİ ile uyarı testi olası çapraz aşırı duyarlılığı belirlemek için yapılabilir.²

KAYNAKLAR

1. Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, Kette F, Smith WB. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J* 2012;42(6):665-71.
2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek N. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68(10):1219-32.
3. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase 1 rather than cyclo-oxygenase 2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(13):7563-8.
4. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple nsais: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(2):126-33.
5. Inomato N. Recent Advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012;61(4):545-57.
6. Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pre-treatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1060-1.
7. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(1):60-4.
8. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: pattern of response. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(1):86-95.
9. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1095-8.
10. Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondon C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66(11): 1428-33.
11. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, Torres MJ, Gueant-Rodriguez RM, Canto G. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43(10):1097-109.
12. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittersschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):882-8.
13. Bavbek S, Ikinciogullari A, Dursun AB, Guloglu D, Arıkan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150(3):261-70.
14. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39(8):1217-24.
15. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003; 139(12):1577-82.
16. Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-1 inhibitors in multiple NSAID reactors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42(5):174-7.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı İzole Anjiyoödem

Isolated Angioedema Induced by Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors

Ali KOKULUDAĞ^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
al kokuludag@yahoo.com

ÖZET Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. İlk kez 1981 yılında hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmıştır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi; koroner arter hastalığında ve böbrek hastalığında risk faktörlerini azaltır. Anjiyoödem, bu sınıf ilaçların iyi bilinen istenmeyen bir etkisidir. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem insidansı %0,1-1 arasında bildirilmiştir. Vasküler geçirgenliği artıran kuvvetli bir vazodilatör olan bradikinin yıkımının azalması ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem esas patofizyolojik mekanizmasını oluşturur. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem ürtiker eşlik etmez. Allerjik anjiyoödem kontrol etmek için kullanılan ilaçlar bu durumda etkisizdir. Taze donmuş plazma ve bradikinin reseptör antagonisti icatibant ile başarılı şekilde tedavi edilen ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem çalışmaları vardır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ABSTRACT Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-I) are one of the most prescribed medications worldwide. ACE-I were first introduced in 1981 for treatment of hypertension and congestive heart failure. They reduce mortality in patients with congestive heart failure, risk factors for coronary artery disease, and renal disease. Angioedema is a well-recognized adverse effect of this class of medications. The incidence of ACEI-induced angioedema has been reported to be between 0.1% and 1%. Decreased degradation of bradykinin, a potent vasodilator that increases vascular permeability, is thought to be the primary pathophysiologic process for ACEI-induced angioedema. Angioedema as a result of ACE-I is not associated with urticaria. The medications used to control allergic angioedema is ineffective in this condition. There are case reports of ACEI-induced angioedema being successfully treated with fresh frozen plasma and bradykinin receptor antagonist icatibant.

Key Words: Angioedema; angiotensin-converting enzyme inhibitors

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):26-30

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, hipertansiyon tedavisinde, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı olanlarda kardiyovasküler ve renal korunma için yaygın olarak kullanılmaktadır. 1970'li yıllarda bulunan ACE inhibitörlerinden ilk "Food and Drug Administration (FDA)" onayını 1981 yılında kaptopril almıştır.¹ Giderek kullanımı artan ACE inhibitörleri tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan ACE aktivitesini önler. Kan basıncını düşürme, anti aterosklerotik, anti trombotik, anti inflammatuar ve anti iskemik etkileri olan bradikinin artışına neden olur.

Anjiyoödem, başta ACE inhibitörleri olmak üzere renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerinin hayatı tehdit edebilen bir advers olaydır. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, ilaca bağlı anjiyoödem en sık sebebidir. ACE kullanımının artması anjiyoödem sıklığı artışının sorumlu etkenlerden biridir. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, bu ilaçları kullanan hastaların %0,1-1'inde görülmektedir.² Bazı çalışmalarda bu oran %8'e kadar çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde acil servise başvuran anjiyoödem olgularının %30-40'ından ACE inhibitörleri sorumludur.³

PATOFİZYOLOJİ

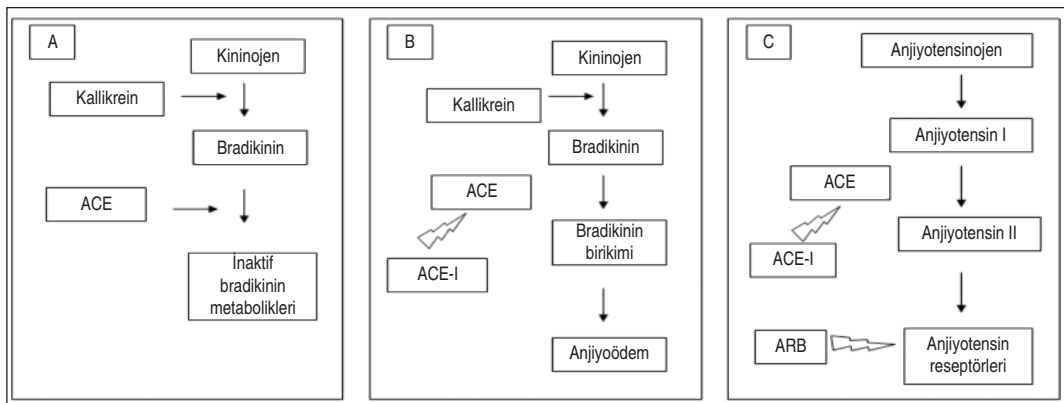
Patofizyolojisi tartışmalıdır. Esas mekanizma, ACE inhibisyonuna bağlı olarak kuvvetli bir vazodilatör olan, damar geçirgenliğini artıran bradikinin yıkımının azalmasıdır (Şekil 1).³ Artmış bradikinin seviyeleri anjiyoödem atağı sırasında plazmada gösterilmiştir.⁴ ACE, anjiyotensin üzerine etki ettiği gibi, bradikinin dâhil birçok peptid mediyatörlerini inaktive eder. ACE inhibitörlerince bradikininin inaktif metabolitlerine dönüşümünün engellenmesi bradikinin birikimine ve biyolojik aktivitesinin uzamasına yol açar. Bradikinin damarlardaki bradikinin 2 (B2) reseptörleri ile etkileşerek vazodilatasyona, damar geçirgenliğinde artışa, subkutanöz veya submukozal plazma sızmasına neden olur; bu şekilde anjiyoödem oluşumuna yol açar. Bradikinin ayrıca hava yollarında öksürüğe ve bronkospazma yol açar.⁵

Bradikinin, kinin ailesinin bir üyesi nonapeptiddir (BK1-9). Yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden plazma kallikreini aracılığı ile salınır. Doku kallikreini ise yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı kininojenlerden kallidin (KBK 1-9) oluşturur. Kininler iki tip kinin re-

septörleri (B1 ve B2) ile etki eder. Bradikinin, esas olarak B2 reseptörlerini kullanır.

Bradikinin yıkımında birçok peptidaz rol oynamaktadır. Kininaz II olarak bilinen ACE, bradikinin yıkımının esas peptidazıdır.⁶ Nötral endopeptidaz, aminopeptidaz P (APP), karboksipeptidaz N (kininaz I) ve dipeptidil peptidaz IV (DPPIV) bradikinin yıkımında rol alan diğer peptidazlardır. Bunlar bradikininin farklı yerlerine etki ederler.⁷ ACE bradikininin inaktif metabolit bradikinin (1-5)'e dönüştürür. Arg-Pro-Pro-Gly-Phe amino asitlerinden oluşan bradikinin (1-5), bradikininin esas plazma metabolitidir. En önemli ikinci enzim olan APP, bradikininin inaktif peptid bradikinin (2-9)'a dönüştürür. Bu metabolit daha sonra DPPIV ile bradikinin (4-9)'a parçalanır. Diğer peptidazlar ACE inhibitörlerinden etkilenmezler. ACE inhibisyonunda APP, bradikininin yıkımından sorumlu esas peptidaz hâline gelir. Kininaz I, bradikininin, des-Arg⁹-bradikinine dönüştürür. ACE inhibe edilmedikçe bu minör metabolik yolu oluşturur. Bradikininin aktif metaboliti olan des-Arg⁹-bradikinin, deneysel inflamatuvar durumlarda B1 reseptörlerini stimüle eder. Des-Arg⁹-bradikinin daha sonra ACE ve APP ile metabolize edilir. Burada APP esas metabolik yolu oluşturur.⁸

ACE substans P'yi de yıkar.⁸ ACE inhibisyonunda plazma ve dokularda bradikinin yanında substans P de artar. Her ikisi vasküler permeabilityi artırarak ödeme yol açar. Substans P, hayvanlarda bradikinin gibi trakeal ödeme yol açar. Bradikinin duysal sinirlerden substans P salınımını stimüle eder. Substans P, endojen reseptörü olan nörokin 1 reseptör (NK1 reseptör) aracılığı ile vasküler permeabilitenin artmasına yol açar. ACE inhibisyonunda DPPIV substans P'yi substans P 5-11'e parçalar.



ŞEKİL 1: A. Normal kinin-kallikrein sistemi; B. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem; C. Renin anjiyotensin sistemi ve inhibitörleri.

Substans P yıkımında yer alan APP ve DPPIV'teki azalma, ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödemde rol oynar.⁹

Bradikinin yıkımı ACE inhibitörü kullanan tüm hastalarda bloke edilmektedir. Ancak, hastaların küçük bir kısmında anjiyoödem olmaktadır. Muhtemelen anjiyoödem gelişiminde, bradikinin yıkımının engellenmesi dışında başka faktörler de rol oynamaktadır. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, aminopeptidaz veya nötral peptidazda eksiklik gibi bradikininin parçalanmasında intrinsek bir defekti olan hastalarda esas olarak görülmektedir. Bu peptidazlardaki genetik varyantlar, bazı hastalarda ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem gelişmesine eğilim yaratmaktadır.³ ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem gelişen hastaların %50'sinde, des-Arg⁹-bradikinin birikimine yol açan, des-Arg⁹-bradikininin metabolizmasında yer alan enzimde defekt saptanmıştır.¹⁰

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) reseptör düzeyinde etki ederler. ACE'yi etkilemediğinden teorik olarak bradikinin seviyelerini etkilemezler. Ancak, bir çalışmada bradikinin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.¹¹ Bradikininin, ACE ve nötral endopeptidazlarca metabolize edilmesinin azalmasına bağlanmıştır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Bradikinin katabolizmasını azaltan faktörler plazma bradikinin seviyelerini artırarak ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem ataklarının sayısını ve şiddetini artırabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda bradikinin katabolizmasının azalmasına bağlı olarak bazal bradikinin seviyeleri kontrollere göre iki kat daha yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda anjiyoödem riski daha fazladır.¹² C1 inhibitör eksikliği olanlarda anjiyoödem eğilim vardır.¹³

ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem için risk faktörleri, siyah ırk, kadın cinsiyet, geçmişte anjiyoödem hikâyesi, ilaç allerjisi, sigara alışkanlığı, yaş, mevsimsel allerjiler, ACE inhibitörleri tedavisinin ilk haftası, şişmanlık, uyku apnesi olarak sayılabilir.^{1,3,8} ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, beyazlara göre zencilerde üç kat, ilaç döküntüsü hikâyesi olanlarda dört kat, mevsimsel allerjisi olanlarda iki kat, 65 yaş üzeri hastalarda 1,5 kat daha fazla görülmektedir.¹³

Afrikanlı-Amerikanlar'da ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi diğer ırklara göre daha az iken, ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem riski beyazlara göre daha fazladır.¹⁴ Bu, bradikinin ve des-Arg⁹-bradikinin inaktivasyonunda rol oynayan APP seviyelerinin azalması ile ilişkili olabilir. ARB'ler için böyle bir bilgi yoktur.

Bazı çalışmalarda, ACE inhibitörleri ile tedavi edilmekte olan hastalarda, NSAİİ alımından sonra anjiyoödem gelişme veya kötüleşme riskinin fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Bu nedenle geçmişinde anjiyoödem öyküsü olan kişilerde ACE inhibitörü ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Bradikinin metabolizmasında rol alan enzimlerin polimorfizmi ile ilgili genetik çalışmalar yapılmıştır. Membrana bağlı APP'yi kodlayan gen olan X-prolyl aminopeptidase (*XPNPEP2*)'in farklı polimorfizmleri plazma APP aktivitesinde azalma ve ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem ile birliktedir.¹⁶

KLİNİK

Anjiyoödem, ilaca başlanmasından saatler sonrasında 10 yıla kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.^{12,13} Ancak, hastaların büyük bir kısmında ilk atak tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmıştır.⁸ ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, sınıfa özgüdür. Spesifik bir ACE inhibitörüne bağlı değildir, doza bağlı değildir (Şekil 2).

En sık belirtiler, dudak ve yüzde asimetrik şişmedir. İlave olarak dilde şişme, ağız tabanında şişme, boynunda ve göz kapaklarında şişme, nefes darlığı, disfaji, disfoni, ağrılı yutma, stridor, tükürük akması olabilir.² Anjiyoödem, hafif olabildiği gibi larinks ödemi ile ölümcül de olabilir. Ürtikerin eşlik ettiği mast hücre aracılı anjiyoödem aksine, ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem tek başına olup ürtiker eşlik etmez.

Bazen barsaklarda anjiyoödem gelişebilir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma, ishal olabilir. Radyolojik olarak asit, ince barsak duvarında kalınlaşma, dilatasyon olabilir. Diğer semptomların yokluğunda hasta akut karın tablosu gösterebilir ve gereksiz yere operasyon uygulanabilir.¹³



ŞEKİL 2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü anjiyoödemini.

TANI

Anjiyoödem ile karşılaşan hekimler genellikle allerjik bir durum düşünürler. Allerjik anjiyoödemde ilacın alınması ile belirtilerin ortaya çıkışı arasında yakın ilişki vardır. Ancak ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, hem tedaviye başlanmasından yıllar sonra ortaya çıkabilmesi hem de tedavi alırken düzensiz olarak ortaya çıkabilmesi diğer ilaca bağlı anjiyoödemlerden farklı yönlerini oluşturur. İlaça başlanması ile şikâyetlerin ortaya çıkması arasındaki sürenin çok uzun olabilmesi, ACE inhibitörü kullanan hastalarda ortaya çıkan anjiyoödem ile ilaç arasındaki bağlantının kurulmasını zorlaştırmaktadır. Anjiyoödem ACE inhibitörü tedavisine bağlanıp ilacın kesilmesi uzun bir süre alabilmektedir. Anjiyoödem tanısından ACE inhibitörü tedavisinin kesilmesine kadar olan süre bir çalışmada 12 ay olarak bulunmuştur.¹⁷

ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem tanısında diğer anjiyoödem nedenleri dışlanmalıdır. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem diğer sebeplere bağlı anjiyoödem olgularından ayıran özellikler arasında ürtikerin eşlik etmemesi, antihistaminik, kortikosteroid ve adrenaline yanıtın olmaması sayılabilir. Klinik bulguları, herediter anjiyoödem hastalarınınkine benzediğinden tanıda C1 inhibitör eksikliğini de düşünmek gerekir. ACE'ye bağlı anjiyoödem hastalarında kompleman proteini C4 normaldir. ACE inhibitörleri ile ilişkili anjiyoödem tanısını teyit edecek bir laboratuvar yöntemi henüz mevcut değildir.

TEDAVİ

Anjiyoödem ile ACE inhibitörleri arasında sebepsel bir ilişki kurup ilacın kesilmesi ilk yapılacak iştir. Anjiyoödem ilacın kesilmesinden itibaren 24-48 saatte kaybolur. Bazı olgularda ilacın kesilmesinden haftalar sonrasında anjiyoödem olabilir.⁵ Bazı hastalarda başka bir anjiyoödem nedeni olabilir.

Anjiyoödem yakınması ile acil servise başvuran hastalara sıklıkla antihistaminik, kortikosteroid, daha nadir olarak adrenalin uygulanır. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, mast hücre aracılı olmadığından bu tedavilerin başarısı tartışmalıdır, etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü çift-kör çalışma yoktur.² Hafif olgularda antihistaminikler ve steroidler kullanılabilir. Ancak düzelmenin bu ilaçlara mı, yoksa ilacın kesilmesine mi bağlı olduğuna dair literatür bilgisi yoktur. Şiddetli olgularda yoğun bakım takibi, entübasyon gerekebilir.

ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem oluşumunda, herediter anjiyoödemde olduğu gibi bradikinin seviyelerinin yüksekliği rol oynadığından, herediter anjiyoödem tedavisinde kullanılan yöntemler burada denenmiştir. C1 inhibitör konsantresi, taze donmuş plazma faydalı bulunmuştur.⁵ ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem tedavisinde amaç, bradikinin seviyelerini azaltmak olmalıdır. Yıkımını artırmak veya reseptör düzeyinde bradikinin etkisini engellemektir. B2 reseptör antagonisti "icatibant" anjiyoödem düzelmesini hızlandırmıştır.¹⁸

ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, spesifik bir ACE inhibitörüne veya doza bağlı olmayıp ilaç sınıfına özgü olduğundan, bu hastalarda ACE inhibitörü kesinlikle kullanılmamalıdır. ARB'ler de renin anjiyotensin sistemini reseptör seviyesinde bloke ederler. Bradikinin yıkımını teorik olarak engellemediklerinden, 1995 yılında kullanılmaya başlandığında önce anjiyoödem neden olmayacakları düşünülmüşse de bugün anjiyoödem yol açabildikleri iyi bilinmektedir. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem gelişen hastalarda ARB'lerin güvenliğine dair bilgi azdır. Bir meta-analizde, ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem gelişen hastalarda ARB'lerin daha sonra kullanımında anjiyoödem insidansı %2,5 olarak bulunmuştur.¹⁹ Bu hastalarda tam güvenli değildir.¹ Direkt renin inhibitörü aliskiren, bradikinin etkilemez. ACE inhibitörlerine veya ARB'lere bağlı anjiyoödem hastalarında alternatif olabilir. Ancak, aliskirene bağlı anjiyoödem olguları da bildirilmiştir.²⁰

ÖNERİLER

1. Dudaklarda, dilde, ağız tabanında, yüzde, göz kapaklarında ve boyunda izole, asimetrik şişme olan her hastada ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem düşünülmelidir. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem ürtiker eşlik etmez.

2. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem genellikle kendi kendini sınırlar. Ancak bazı hastalarda larinks ödemi ile ölüme yol açabilir.

3. Bu ilaçların kullanımının artması ile ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem sıklığı artmaktadır. ABD'de acil servise başvuran anjiyoödem olgularının %30-40'ından sorumludur.

4. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem, risk faktörlerine sahip hastalarda daha sık olduğundan ACE inhibitörlerini reçete ederken riskli hastalar dikkate alınmalıdır.

5. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem gelişen hastalarda bu ajanların kesilmesi ve kullanılmaması gereklidir. İlacın kesilmesindeki gecikme ciddi problemlere ve gereksiz karın operasyonlarına yol açabilir.

6. Acil servislerde anjiyoödem tedavisi için uygulanan tedaviler, ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem patofizyolojisine etki etmemektedir. Bu hastalarda bradikinin B2 reseptör antagonisti "icatibant" gibi alternatif tedaviler etkilidir.

KAYNAKLAR

- Kaufman MB. ACE Inhibitor-Related Angioedema: Are Your Patients at Risk? *P&T* 2013;38(3):170-2.
- Winters ME, Rosenbaum S, Vilke GM, Almazroua FY. Emergency department management of patients with ACE-inhibitor angioedema. *J Emerg Med* 2013;45(5):775-80.
- Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med* 2013;45(5):789-96.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351(9117):1693-7.
- Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(4):337-44.
- Cyr M, Lepage Y, Charles Blais Jr., Gervais N, Cugno M. Bradykinin and des-Arg9-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(1):H275-83.
- Murphey LJ, Hachey DL, Oates JA, Morrow JD, Brown NJ. Metabolism of bradykinin in vivo in humans: identification of BK1-5 as a stable plasma peptide metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(1):263-9.
- Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012;61(4):545-57.
- Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension* 2008;51(1):141-7.
- Blais C Jr, Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999;43(2-3):293-302.
- Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005;111(3):315-20.
- Cugno M, Agostoni P, Mari D, Meroni PL, Gregorini L, Bussotti M. Impaired bradykinin response to ischaemia and exercise in patients with mild congestive heart failure during angiotensin-converting enzyme treatment. Relationships with endothelial function, coagulation and inflammation. *Br J Haematol* 2005;130(1):113-20.
- de Graaff LC, van Essen M, Schipper EM, Boom H, Duschek EJ. Unnecessary surgery for acute abdomen secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Am J Emerg Med* 2012;30(8):1607-12.
- Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110(3):383-91.
- Kampitak T. Recurrent severe angioedema associated with imidapril and diclofenac. *Allergol Int* 2008;57(4):441-3.
- Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FW, de Boer A, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(3):249-60.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
- Gallitelli M, Alzetta M. Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Emerg Med* 2012;30(8):1664.e1-2.
- Haymore BR, DeZee KJ. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(1):83-4.
- Ali AK. Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate, a first-in-class direct renin inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:337-44.

Hereditör Anjiyoödem

Hereditary Angioedema

Okan GÜLBAHAR^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Okan GÜLBAHAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
okan.gulbahar@yahoo.com

ÖZET Hereditör anjiyoödem (HAÖ) deride, gastrointestinal yolda veya larinkste tekrarlayıcı şişlik ataklarına neden olan nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Tip I ve Tip II HAÖ sırasıyla azalmış ya da fonksiyon görmeyen C1 inhibitör üretimine neden olan C1 inhibitör genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Tüm HAÖ tiplerinde vasküler permeabilite artışından artmış bradikinin düzeyleri sorumludur. Son yıllarda HAÖ tedavisinde çok olumlu gelişmeler yaşanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödemler, hereditör; kompleman C1 inhibitör protein

ABSTRACT Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease characterized by episodic swelling of the skin, gastrointestinal tract or larynx. Type I and II HAE are caused by mutations in the C1 inhibitor gene leading to decreased or dysfunctional C1 inhibitor, respectively. Increased bradykinin production leading to increased vessel permeability is common to all HAE types. Treatment of HAE has evolved dramatically during the last years.

Key Words: Angioedemas, hereditary; complement C1 inhibitor protein

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):31-8

Hereditör anjiyoödem (HAÖ), ürtikerin eşlik etmediği tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla seyreden kalıtsal bir hastalıktır.^{1,2} Ailede sıklıkla benzer yakınması olan bireyler bulunur. Anjiyoödem atakları genellikle oldukça şiddetlidir ve ciddi morbidite ve mortaliteyle birlikte olabilir. Atakları öngörmek zordur ve sıklığı da değişkendir. Prodromal belirtilerin öncülük edebildiği ataklar, genellikle 24 saat boyunca ilerler; iki-dört günde düzelir. Sıklıkla anjiyoödem diğer sebepleri ile ve bu arada allerjik anjiyoödemle karıştırılır; ne var ki HAÖ atakları kortikosteroid, antihistaminik ve adrenalın tedavisine iyi yanıt vermez. Bu durum bazen esas verilmesi gereken tedavinin geciktirilmesine neden olarak ölüme kadar gidebilen ciddi sonuçlara yol açabilir. 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}

HAÖ'nün en bilinen tipleri otozomal dominant kalıtım modeli gösterir. Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi kuşak atlamaz ve %25 olguda

aile öyküsü bulunmaz. Kalan olguların bir kısmında mutasyon o kişiden başlamış olabilir. Olguların yaklaşık %5'inde mutasyon olduğu hâlde semptom olmaya-bilir. Etnik ve cinsiyet farkı bulunmaz; ancak kadınlarda daha şiddetli olma eğilimindedir. Görülme sıklığı ile ilgili en gerçekçi değerlendirmenin 1:50.000 olduğu tahmin edilmektedir.^{3,4} Buna göre ülkemizde 1.500 civarında hasta olması muhtemeldir; ancak tanı almış ve izlem altında olan hasta sayısı bu rakamın oldukça altındadır.⁵

KLİNİK SEYİR, TETİKLEYİCİ ETMENLER VE SEMPTOMLAR

Hastaların önemli bir kısmı bu hastalıkla beş yaşından önce tanışır. Bu dönemde genellikle periferik ödem ve abdominal ataklar ortaya çıkar; ancak oldukça hafif seyreder ve çoğunlukla tanı atlanır. Puberteyle birlikte hastalığın şiddeti hem erkeklerde hem kadınlarda artmaya başlar.⁶ 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 başlarlar. C1 inhibitör düzeylerinde düşme ve sonuç olarak klinik tablo genellikle ilk iki de-kadda oluşur.⁷ Bununla birlikte belirtiler, hayatın herhangi bir zamanında, nadiren 70-80'li yaşlarda bile ortaya çıkabilir. Bazen "angiotensin converting enzyme (ACE)" inhibitörü başlanması, uzun süre sessiz seyre-den bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterebilir.⁸ Genellikle hastalık, semptomları erken başlayan hastalarda geç başlayanlara oranla daha ağır seyretme eğilimindedir. Ortalama olarak tedavisiz hastalar her bir-iki haftada bir atak yaşayabilirler; ya da bazı olgular haftada bir gibi daha sık veya yılda bir gibi daha seyrek atak yaşayabilirler.^{7,9} Benzer şekilde bazı hastalar sık olarak 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 yakınmaları için büyük bir anksiyete kaynağı oluşturur.

HAÖ'de atakları tetikleyici çeşitli faktörler bulunur.^{5,10} Ancak hastaların önemli bir kısmında gözle görünür bir sebep olmadan da atak başlayabilir. Hastaların önemli bir bölümü ise atağı tetikleyen bazı etmenlerin

farkındadır. Bunların başında da basınç ve travma gelir. Hastalar örneğin; matkap kullanmakla veya makasla bir kumaşı kesmekle ellerinin şiştiğini öğrenmişlerdir. Buradaki travma, direk çarpma tarzında bir travmadan çok tekrarlayıcı basınç değişiklikleriyle giden tarzdadır. Diğer bir travma, diş bakımıyla ilgili olanlardır ve burada gerek lokal anestezi enjeksiyonu gerekse diş çekimine bağlı travma atağı tetikleyebilir. Ağız içi girişimlerin ardından asfiksiye kadar giden ataklar oluşabilir. Atakları tetikleyen diğer bir faktör psikolojik strestir. Örneğin; sınavların başladığı hafta abdominal semptomları yaşayan bir öğrencide sınavlardan sonra gö-receli daha rahat bir dönem başlayabilir. Enfeksiyonlar listedeki diğer bir etmendir. Özellikle streptokoksik tonsillitten sonra boğazda şişlik gelişebilir. Bazı kadınlar için menstrüasyon başta gelen bir tetikleyicidir. Bu dönem dışında tamamen asemptomatik olabilmektedirler. Özellikle östrojen içeren ajanlar ve ACE inhibitörleri atakları tetikleyebilen ilaçlardır ve bu ilaçların HAÖ'lü hastalarda kullanılmaması gereklidir.^{11,12} Bazı kadın hastalarda sadece östrojen içeren doğum kontrol haplarının kesilmesi, atakların sonlanmasına yetebilir. Pubertenin hastalığı %62; kombine oral kontraseptiflerin %79 oranında kötüleştirdiği; sadece progesteron içeren hapların ise hastalığı %64'e varan oranda düzelttiği bildirilmektedir.¹³ Menstrüasyon sırasında daha ciddi semptom yaşayan hastalar, gebelikte de daha ciddi semptomlar yaşama eğilimindedir.^{13,14}

HAÖ'lü olgularda tipik bir atak genellikle 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşır; sonraki 48-72 saat içinde yavaş bir düzelmeye bunu takip eder. Böylece neredeyse her bir atak 72-96 saat sürer.^{4,6} Ancak bu durum bir kural değildir.

Atakların başlamasından önce bazı hastalar çeşitli belirti ve yakınmalar tanımlar.¹⁰ Bazı olgularda karın ağrısı ataklarına bulantı, kusma eşlik edebilir. Yine ataklardan 1-24 saat önce o bölgede karıncalanma hissi olabilir. Olguların 1/3'ünde eritema marginatum gelişir. Bu pembe, maküler halkalara kaşıntı eşlik etmez. Genellikle gövde, kol ve bacakların iç yüzlerinde gelişir ve yüzde görülmez.

Atakların %50'si deride, %48'i ise mide-barsak sisteminde gelişir. Hasta bazında bakıldığında olguların %100'ü deride; %97'si mide-barsak sisteminde; %54'ü larinkste; %22'si küçük dilde; %9'u dilde atak tanımlamaktadır. Ataklar daha nadir olarak beyinde, mesanede, göğüste, kas ve eklemlerde, böbreklerde ve yemek borusunda da olabilir.⁷ Deri atakları hastaların %94'ünde ekstremitelerde; %76'sında yüzde; %63'ünde genital böl-

gede ve %27'sinde gövde ve boyunda meydana gelmektedir. Atak bazında bakıldığında ise deri ataklarının %45'inin ekstremitelerde; %2'sinin genital bölgede; %1,6'sının yüzde, %0,9'unun da gövde ve boyunda ortaya çıktığı bildirilmektedir.⁷

Hastalarda sıklıkla benzer ödem barsak duvarında da meydana gelir ve şiddetli spazmodik karın ağrısı ataklarına yol açar. Olgular hayatları boyunca %97 oranında gastrointestinal anjiyoödem tanınmalar ve abdominal ataklar, tüm atakların genellikle %48'ine eşlik eder.⁷ Bazı olgularda en sık rastlanan semptom karın ağrısı atakları olabilir. HAÖ'lü olgular, 33.000 abdominal atak sırasında ağrı şiddetlerini 1-10 skala üzerinden ortalama 8,4 olarak puanlamışlardır.¹⁵ Bulantı ve kusma bu ataklara sıklıkla; diyare daha nadir eşlik eder. Karın ağrısı oldukça şiddetlidir ve cerrahi bir durum zannedilebilir. Bu nedenle hastaların 1/3'ünde apendektomi, kolesistektomi gibi operasyon öyküsü bulunabilir.¹⁰ Bu ataklar barsak lümeninde obstrüksiyona neden olacak kadar ciddi olabilir. Bazen barsak anslarından sızan sıvı asit ve hipotansiyona neden olabilecek kadar çok olabilir. Ataklar düzelirken genellikle diyare gelişir. Sadece abdominal ataklarla seyreden hasta sayısı oldukça nadirdir. Abdominal ataklarla ilgili önemli olabilecek bir nokta, bu atakların periferik ataklarla birlikte olma zorunluluğunun bulunmamasıdır. Bu tanıyı daha da zorlaştırır. Hastalar ayda bir veya yılda iki üç kez bu tarz ataklar yaşayabilir ve bu arada Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı da almış olabilirler.⁵

HAÖ'lü olguların %50'sinden fazlası hayatları boyunca en az bir larinks ödemi epizodu yaşarlar.¹⁰ Laringeal semptomlar genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar; üç yaşından önce de nadirdir.¹⁶ Larinks ödemi ataklarının %1'inden daha azında görülür; ancak ölüme yol açabilir.⁷ HAÖ'de güncel tedavilerin olmadığı yıllarda HAÖ'lü olup da tedavi almayan aile bireylerinin 1/3'ünde asfiksik öyküsü bulunduğu bildirilmiştir. Tanı konmamış HAÖ'de mortalite %50'ye kadar çıkabilmektedir. Çoğu HAÖ olgusunda larinks ödemi saatler içinde gelişirken, bir saatten daha kısa sürede gelişen hava yolu obstrüksiyonu da tanımlanmıştır.

Gebeliğin ataklar üzerine etkisi değişkendir. Semptomlar gebe hastaların %30'unda aynı; %38'inde daha ağır ve %32'sinde daha iyi olma eğilimindedir. Genellikle gebelikler birbirine benzemez.¹⁴ Ataklar sıklıkla birinci ve üçüncü trimesterlerde daha sık ve şiddetli olma eğilimindedir ve karın atakları daha sıktır. Doğumdan 48 saat sonra kadınların %6'sında atak gelişebilir. Menopoz çoğu hastada hastalığın seyrini etkilemez (%55); 1/3'ünde belirtiler kötüleşirken %13'ünde düzelme görülür.^{13,17}

HAÖ hastaları kritik derecede hastadır.¹⁸ Pek çoğunun akrabaları asfiksiden kaybedilmiştir. Üst solunum yollarını etkileyen ataklarda ölüm oranı yüksektir ve hastalar sürekli larinks ödemi tehdidi ile yaşamaktadır. Gastrointestinal mukozanın şişmesi bulantı, kusma, diyare ve şiddetli karın ağrısı nedeni ile cerrahi acillere benzer. Ataklar sırasında hastalar kısmen veya tamamen günlük etkinliklerini yapamaz duruma gelirler. Ekstremitelerde atakları bile önemli kısıtlamalara neden olabilmektedir. Hastaların %100'ü bu hastalığın okul veya işte daha başarılı olmalarını engellediğini; %50'si bir önceki atak nedeni ile okula veya işe gidemediğini; atakların yılda 20-100 gün kapasite kaybına neden olduğunu ve belirsizliğin ciddi psikolojik yük getirdiğini düşünmektedir.¹⁹

ETİYOLOJİ

C1 inhibitör serpin ailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür ve temel görevi kompleman sistemin aktivasyonunun inhibisyonudur. Her ne kadar kompleman sisteminin aktivasyonu HAÖ'de atakların başlamasına veya şiddetine katkıda bulunuyor olabilse de, anjiyoödemden neden olan vasküler permeabilite artışı, kontakt sistemin veya kallikrein-kinin yolağının ürünleriyle ilişkilidir. C1 inhibitör plazma kallikreini ve pıhtılaşma faktörü FXIIa'nın inhibisyonunu sağlayarak, kontak sistemi önemli ölçüde kontrol eder. Bu inhibisyon bradikinin oluşumunu baskılar. Bradikinin kontakt sistemin aktivasyonu sonucu oluşan bir nanopeptiddir. Vasküler endotel hücrelerinde bulunan B2 reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilite artışına ve dolayısıyla ödeme yol açar. HAÖ'lü olgularda bradikinin seviyeleri akut olarak yükselir.²⁰

Pek çok proteaz aktivitesini baskılama görevi olan bu alfa-2 globulin 11. kromozomda kodlanır ve başlıca karaciğerde üretilir. Tek bir alleldeki mutasyon C1 inhibitör geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olmaktadır. Genin mutasyona yüksek eğilim gösterdiği bilinmektedir.²¹ C1 inhibitör mutasyonları tüm genom boyunca yayılmıştır. Bugüne kadar tanımlanmış yüzlerce mutasyon bulunmaktadır. Transkripsiyona uğradıklarında C1 inhibitör üreten 8 ekson bulunur. Tip I HAÖ denilen ve hastaların %85'inin dâhil olduğu büyük gruptaki mutasyonların çoğu ilk 7 eksonda oluşmaktadır. Bu mutasyonların sonunda ya transkripsiyonu bloke eden bir stop kodonu oluşmakta; veya inserasyon veya delesyon nedeni ile transkripsiyon hiç gerçekleşmemekte ve anormal protein hücre içinde yıkılmakta ve dışarıya hiç çıkamamaktadır. Bu nedenle Tip I HAÖ'de C1

inhibitör kan düzeyi her zaman düşüktür. Diğer taraftan ekson 8'deki mutasyonlar genellikle tek bir aminoasidin yer değiştirmesine neden olur.²⁰ Bu durumda bir protein sentez edilir ve bu nedenle C1 inhibitör kan düzeyleri normaldir; ne var ki bu proteinin işlev görme yeteneği sınırlıdır. HAÖ anjiyoödemli olan olguların %15'i (Tip II HAÖ) bu grupta yer alır.²² Tip III HAÖ, daha sonraki yıllarda gebelikte ve östrojen tedavisiyle önceleri kadınlarda tanımlanmıştır. Daha sonra bazı etkilenen erkek akrabalar da tanımlanmıştır. Bu grup hastalarda HAÖ'nün tipik semptomları bulunmasına karşın kompleman veya kinin sisteminde bir sorun bulunmamaktadır. Her üç tipin semptomları arasında büyük benzerlik olmasına karşın Tip III hastaların bazı özellikleri dikkat çekicidir. Bu form daha çok kadınlarda, özellikle doğum kontrol hapı alanlarda görülür. Klinik ilk iki tipe çok benzer; ancak C4 ve C1 inhibitörleri normaldir. Semptomlar erişkin yaşta başlama eğilimindedir ve 10 yaşın altında nadirdir. Semptomsuz aralıklar daha fazla, yüzde şişme daha siktir. Tekrarlayan dil şişmesi başta gelen semptomdur. Gastrointestinal sistem atakları daha seyrek. Tip III HAÖ'de bazı olgularda artmış bradikinin düzeylerine neden olan FXII adlı pıhtılaşma faktörüyle ilişkili mutasyondur.²³

TANI

Tanıdaki en büyük sorun HAÖ'nün akla gelmemesidir. Semptomların başlamasıyla tanı arasında geçen süre 1977 yılında ortalama 22 yıl; 2005 yılında 10 yılın üzerinde; 2013 yılında ise 8,5 yıldır.²⁴ Ülkemizde bu süre 26 yıldır.²⁵ Tanı almamış hastalarda ölüm oranı tanı almış olanlardan 24 kat daha yüksektir.²⁶ Bu nedenle tanı almamış hastaların tanınması ve kontrol altına alınmaları hayati önem taşımaktadır. Ürtikerin eşlik etmediği tekrarlayıcı anjiyoödem atakları olan, tekrarlayıcı karın ağrısı ve kusma atakları yaşayan, larinks ödemi öyküsü bulunan olgularda; özellikle ailede de benzer yakınmaları olanlar mevcutsa HAÖ'den şüphelenilmelidir.²⁷

HAÖ'lü olguların hemen tümünde C4 düzeyleri düşük, C3 düzeyleri ise normaldir. Nadir olarak (%2), ataklar arasında C4 düzeyleri normal sınırlarda bulunabilir. Bu nedenle nöks anjiyoödemli olan ve HAÖ düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken C4 düzeylerini kontrol etmek olmalıdır.¹⁶ Sonraki basamakta C1 inhibitör düzeyi ölçülmelidir. Düşük bulunursa Tip I HAÖ tanısı olasılığı güçlenir. Bu aşamada C1q tayini HAÖ'nün kazanılmış C1 inhibitör eksikliğinden ayırt edilmesine olanak tanır. Klinik tablo çok benzerdir. Bu hastalarda genellikle lenfoma veya mo-

noklonal gamapati ya da otoimmün hastalık gibi bir durum bulunur ve kompleman aktivasyonuna bağlı olarak C1q düzeyleri düşüktür. Bu durumu kompanse etmeye çalışan C1 inhibitör düzeyleri buna sekonder olarak düşecektir. Dolayısıyla bu iki durumun ayrılmasında klinik patern yanında C1q düzeyleri de önemlidir. C4 düşük olduğu hâlde bazen C inhibitör düzeyi normal ve hatta beklenenden yüksek olabilir. Bu durumda C1 inhibitör fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekir. C1 inhibitör fonksiyonu bozuk bulunursa tanı Tip II HAÖ olacaktır. Testler tanıyı doğrulamak için bir kez daha tekrarlanmalıdır.⁵ Çocuk hastalarda C4, C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu bir yaş civarı normal seviyesine ulaşır. Bu nedenle başlangıç taramasının en erken 6-12 aydan sonra yapılması uygun olur.^{16,28} Tip III HAÖ'lü hastalar için henüz bir tanı aracı bulunmamaktadır. Bu hastaların bir kısmında FXII mutasyonu bulunur. Genetik testler oldukça pahalıdır ve her merkezde yapılamamaktadır. Bunun da ötesinde, HAÖ olduğu hâlde olguların %8-10'unda mutasyon saptanmayabilmektedir. Bu nedenle HAÖ tanısında genetik testler rutin olarak kullanılmamaktadır.¹⁶

HEREDİTER ANJİYOÖDEM HASTASININ YÖNETİMİ

DANIŞMANLIK VE EĞİTİM

HAÖ hastalığının yönetimi sadece ilaç kullanılmasıyla sınırlandırılmamalıdır. Hastalara danışmanlık sağlanması ve eğitim çok önemlidir. Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve hatta yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterir. Hastalık sıklıkla erken yaşlarda başlamasında rağmen puberteyle birlikte sıklık ve şiddetinde artış olabilir. Hormonal değişiklikler, menstrüel siklus, gebelik-doğumda ve menopozda hastalığın seyrinde büyük değişiklikler olabilir. Hastanın mesleği, özellikle stres ve travma ile ilişkili olarak hastalığın seyrinin farklılıklar göstermesine yol açabilir. Hastanın eğitim durumu ve yaşadığı yer seçilecek tedavilerin belirlenmesinde farklılıklara yol açabilir. Dolayısıyla hastalara verilecek danışmanlık hizmetinin tüm bu etmenlere göre belirlenmesi gerekir.⁵

Hastalığın başarılı yönetimi için hastanın bağlı olduğu aile hekimiyle yakın iş birliği içinde olunması gerekir. Çoğu hekim henüz hastalık hakkında yeterince bilgi sahibi değildir. Bu nedenle hastayla ve özel durumlarda ne yapılması gerektiği ile ilgili detaylı bilginin hastanın aile hekimine yazılı olarak iletilmesi son derece önemlidir.⁵ HAÖ'de atağın ne zaman, nerede başlayacağını kestirmek zordur. Bu nedenle hastalar her an yan-

larında taşıyacakları, durumlarını bildirir ve atak durumlarına neler yapılması gerektiğini belirten hasta kartlarının sağlanması gerekir. Bu kartların iki dilde hazırlanması önerilmektedir.⁵

C1 inhibitör konsantresi, “icatibant” ve “ecallan-tide” ataklarda kullanılan çok başarılı ve güvenilir ilaçlardır.¹⁶ Bu ilaçların yokluğunda SDP veya TDP de kullanılabilir. Hastaların bu tedavi seçenekleri ve kullanımları hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Tüm hastaların, **gereğinde tedavide** kullanılmak üzere, iki atak için yeterli olacak ilaçlarını yanlarında bulundurmaları önerilmektedir.²⁹ HAÖ'lü her hasta tanı aldığı andan itibaren evde tedavi ve ilaçları kendi kendine kullanma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir.³⁰ HAÖ'de ataklar ne kadar erken tedavi edilmeye başlarsa o kadar başarılı ve hızlı yanıt alınmaktadır. Atak sırasında bir sağlık kuruluşuna ulaşılması ve uygun tedavinin yapılması çoğu zaman vakit kaybına, bazen de uygun olmayan tedavilerin yapılmasına yol açmaktadır. Tedaviye evde başlanması hastalık şiddeti ve atak süresini kısaltır; morbiditeyi azaltır ve hayat kalitesini artırır.³⁰

HAÖ hastalığının yönetiminde hastaların atakları ile ilgili günlük tutmaları ve bu günlüğü her kontrole gelişlerinde yanlarında getirmeleri sağlanmalıdır. Hastalar genellikle atakların ne sıklıkta olduğunu ve neyle tetiklendiğini hatırlamakta güçlük yaşarlar. Bu şekilde günlük tutulması hastaların hastalıklarına uyumunu kolaylaştırır.⁵

HAÖ otozomal dominant kalıtım modeli gösterir. Dolayısıyla aile kurmak isteyen hastalara bu konuda bilgilendirme yapılması gerekir. Her bir doğumda %50 oranında sağlıklı çocuk olma olasılığı bulunduğu bilgisi aile ile paylaşılmalıdır.⁵ Aile planlaması konusu tartışılırken hastalara doğum kontrolü yöntemleriyle ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Doğum kontrol hapı kullanılacaksa sadece progesteron içeren haplar kullanılmalıdır.^{13,14} Bu ilaçlar estradiol sekresyonunu azaltıp aminopeptidaz-P düzeylerini artırarak atak sıklığını azaltabilir.

HAÖ tedavisinde ilk basamak, tetikleyici etmenlerin saptanıp bunlardan mümkün olduğunca uzak durulmasını kapsar. Değişik etmenlerin hastalığı tetikleyebildiği bilinmektedir. Hastaların travma, cerrahi girişimler, psikolojik stres, yorgunluk, ateşli hastalıklar, menstrüel siklus gibi konularda bilinçlendirilmesi önem taşır. İyi bir diş bakımı sağlanması gereksiz diş girişimlerini ortadan kaldıracığı için atakların önlenmesine katkıda bulunur. Bu nedenle rutin diş kontrollerinin sorun

ortaya çıkmadan önce yapılması uygun olabilir.⁵ Östrojen içeren hormonal tedavilerin veya ACE inhibitörü grubu ilaçların atakları tetikleyeceği bilgisi hastalarla paylaşılmalıdır.^{11,12}

UZUN SÜRELİ PROFİLAKSİ

Uzun süreli profilaksi, anjiyoödem atak sıklık ve şiddetini önlemeye/azaltmaya yönelik, yakınma yokken kullanılan ve olasılıkla ömür boyu uygulanacak tedavidir. Uzun süreli profilaksi için uygun hastalar başlıca şiddetli ve sık atak yaşayan ve hayat kalitesi bozulmuş hastalar; **gereğinde tedavi** imkânı olmayan veya bu tedavinin yetersiz kontrol sağladığı hastalardır. Bu amaçla atenüe androjenler, antifibrinolitikler, C1 inhibitör konsantreleri kullanılmaktadır.¹⁶ Hangi tedavinin seçileceği, hastanın semptomlarına, hastanın sağlık merkezine olan uzaklığına, kontrendikasyonlara, yan etkilere, toleransa, atakları kontrol altına alan doza, hastanın tercihine ve maliyete göre belirlenir. Uzun süreli profilaksi alan hastalarda da her zaman akut atak gelişebileceği unutulmamalıdır. Güncel profilaktik yaklaşımların hiçbirisi solunum yolu ödemi oluşumunu tam olarak önleyememektedir. Bu nedenle uzun süreli profilaksi alan hastaların **gereğinde tedavi** seçeneklerine ulaşabilir olması sağlanmalıdır.

Atenüe androjenlerden en sık kullanılan danazol-dür. Gün aşırı 100 mg-günde üç kez 200 mg'a kadar değişen dozlarda kullanılmaktadır. Güvenilir doz ≤ 200 mg'dır. Başlangıç dozu 100-200 mg/g'dır ve doz aylık olarak artırılır veya azaltılır.¹⁶ Ülkemizde HAÖ'nün uzun süreli profilaksisinde kullanım onayı bulunmaktadır.⁵ 600 mg/g doz ataklarda %90'ın üzerinde azalma sağlar. Ne var ki danazole bağlı yan etkiler doz ile yakından ilişkilidir ve hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Yan etkilere bağlı bu ilacı bırakma oranı %25 kilo civarındadır.³¹ Danazole bağlı sık görülen yan etkiler; Kilo alımı, kılınmada artış, akne, libido değişikliği, miyalji, baş ağrısı, depresyon, yorgunluk, bulantı, kabızlık, adet düzensizliği, karaciğer testlerinde bozulma, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Kolestatik sarılık, peliozis hepatitis, karaciğerde adenomlar ve hematüri daha seyrek görülebilen yan etkilere dir.³¹

Atenüe androjenlerle uzun süreli profilaksiye başlamadan önce, tam kan sayımı, idrar analizi, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili değerlendirmesi, kardiyak risk faktörleri açısından değerlendirme, karaciğer ultrasonografisi önerilir.³² Atenüe androjenlerin gebelik, laktasyon, meme ve prostat kanseri gibi bazı kontrendikasyonları bulunur. Çocuklardaki kullanımı da

epifizyal erken kapanmaya yol açmaları nedeni ile uygun değildir. Atenüe androjenlerle tedavi sürerken ve tedavi kesildikten altı ay sonra hastalara, kan basıncı takibi, tam kan sayımı, idrar analizi, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, yüksek dozlarda altı ayda bir; düşük dozlarda senelik karaciğer ultrasonografisi gereklidir.³²

Antifibrinotikler, atakların önlenmesinde androjenler kadar etkili değildir. Bu nedenle uzun süreli profilaksiste önerilmemektedir. Ancak; hamile kadınlar, çocuklar ve androjenleri kullanamayan hastalar için alternatif olabilir.⁶ Ülkemizde traneksamik asidin HAÖ'nün uzun süreli profilaksisinde onayı bulunmaktadır. Önerilen dozu 30-50 mg/kg/gün; 2-3 bölünmüş doz; maksimum 6 g olacak şekildedir. Bu ilacın da bulantı, baş dönmesi, diyare, postural hipotansiyon, yorgunluk, kas krampları, kas enzimlerinde yükselme, tromboz ve görme kusuru gibi yan etkileri vardır.

C1 inhibitör konsantrelerinin uzun süreli profilaksiste kullanımı hem "Food and Drug Administration (FDA)", hem de "The European Medicines Agency (EMA)" tarafından onaylanmıştır. Bu amaçla önerilen doz haftada iki kez 1000 U'dur.³³ Bu ilacın ülkemizde de uzun süreli profilaksi endikasyonu bulunmaktadır ancak henüz bu endikasyonda geri ödeme onayı almamıştır. C1 inhibitör ile uzun süreli profilaksi alacak tüm hastalarda HBV aşısı ile tedaviye başlamadan önce ve yılda bir kez HCV, HEV, HIV, HTV, parvovirüs serolojileri önerilmektedir.³⁴

KISA SÜRELİ PROFİLAKSİ

Kısa süreli profilaksi, atak olasılığını artırdığı bilinen girişim ve durumlardan kısa süre önce uygulanan ve atak geçirme riskini azaltmak için uygulanan tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi/invaziv girişimlerden, dental/intraoral müdahalelerden, endotrakeal entübasyon gerektiren durumlardan, üst solunum yolları veya farinksi ilgilendiren girişimlerden, bronkoskopi veya endoskopi ile sezaryenden önce kısa süreli profilaksi yapılmalıdır.^{13,16,29} Atak riskini artırması olası stres, sınav, enfeksiyon gibi diğer durumlardan önce; akut atak tedavisinin mümkün olmadığı bölgelere seyahat durumlarında da kısa süreli profilaksi düşünülmelidir. Düşük riskli girişimlerde veya **gereğinde tedavi** olanaklarının mevcut olduğu durumlarda kısa süreli profilaksi göz ardı edilebilir. Bu durumda akut atakta kullanılan her bir ilaçtan iki atak tedavi edecek kadar doz el altında bulundurulmalıdır. Kısa süreli profilaksi için 1.000 U C1 inhibitör konsantresi veya bu ilacın yokluğunda SDP/TDP girişimden bir-

altı saat önce uygulanmalıdır. Girişime bağlı risk göreceli olarak düşükse ve C1 inhibitör konsantresi yoksa, girişimden beş gün önce-iki/beş gün sonra danazol 2,5-10 mg/kg/g (maksimum 600 mg/g) veya stanazolol 4-6 mg/g kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımları kolay ve maliyetleri düşüktür. Çocuklar dâhil hastalarda yüksek tolerabiliteleri nedeni ile bu amaçla kullanılabilirler.

GEREĞİNDE TEDAVİ (AKUT ATAK TEDAVİSİ)

Yüz, boyun veya batını ilgilendiren veya disfonksiyona yol açan tüm ataklarda **gereğinde tedavi** düşünülmelidir.²⁹ Üst solunum yollarını ilgilendiren ataklarda tedavi zorunludur. Ataklar mümkün olduğunca erken tedavi edilmelidir. Progresif üst solunum yolu ödeminde entübasyon veya trakeotomi atağın erken safhalarında düşünülmelidir. Atak sırasında hastalara ağrı tedavisi, sıvı replasmanı vb. gerekli destek tedavi sağlanmalıdır; ancak destek tedavi uygulanırken asıl tedavi asla geciktirilmemelidir. Akut atakların tedavisinde kullanılan ilaçlar; nanofiltre edilmiş insan plazmasından derive C1 inhibitör konsantreleri, rekombinant insan C1 inhibitörü; B2 reseptörü antagonisti "icatibant" ve kallikrein inhibitörü "ecallantide"dir.²⁹

C1 inhibitör konsantreleri akut atakların tedavisinde çok etkilidir. Ataklar uygun doz ile 30-60 dakika içinde düzelmeye başlar. Bu ilaçlar 30 yılı aşkın bir süredir Avrupa ve Kanada'da kullanımda olup, etkinlik ve güvenilirliğiyle ilgili çok sayıda veri bulunmaktadır. Bugüne kadar viral transmisyonla ilgili rapor bulunmamaktadır. Atak tedavisinde 1.000 U IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Uygulama hızı 1 mL/dk.'yı aşmamalıdır. Yanıt yoksa 60 dakika sonra ikinci doz önerilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 12 yaş ve üzeri hastalarda endikedir. Avrupa'da ve ülkemizde yaş sınırı belirtilmemiştir. Yan etkiler nadirdir. Bazen anafilaktoid reaksiyon görülebilir. Bu durum genellikle ürünün oda ısısına getirilmeden ve hızlı bir şekilde infüze edilmesiyle ilişkilidir. Nötralizan antikor oluşması, lokalize kızarıklık, ateş, baş ağrısı ve yorgunluk diğer yan etkilerdir.³⁵

Transgenik tavşanlardan elde edilen rekombinant rhC1 inhibitör konsantresi 18 yaş üzerinde akut atak tedavisinde sadece Avrupa'da onaylıdır.³⁶

"Icatibant", B2 reseptörünün güçlü ve spesifik inhibitörüdür. On sekiz yaş ve üzeri hastalarda Avrupa, ABD'de akut atak ve ev tedavisinde onaylıdır. Bu ilaç SC uygulama avantajına sahip, 30 mg'lık kullanıma hazır enjektör şeklinde bulunmaktadır. Klinik düzelme 2-2,5 saat içinde görülür. Olguların %87-91'inde tek enjeksi-

yon yeterlidir; bazen altı saat sonra ikinci enjeksiyon gerekebilir. Oldukça güvenilirdir; en sık lokal reaksiyonlar görülür.³⁷

“Ecallantide” rekombinant plazma kallikrein inhibitörüdür. Bu ilaç SC kullanılan 30 mg (10 mg/1 mL), 3 flakondan oluşmaktadır. Anlamli klinik etki 165 dakika görülür. Yanıt yoksa 1-24 saat içinde ikinci doz önerilir. Akut atak tedavisinde 12 yaş ve üzeri hastalarda FDA onayı bulunmaktadır. İlaç 2-8°C’de saklanmalı ve

hastane ortamında uygulanmalıdır. Bazı hastalarda alerjik reaksiyon; %2,7 (%3,9 E.D.E.M.A I-IV) anafilaksi bildirilmiştir.³⁸

KONTROLLER

Yeni tanı almış ve atenüe androjenlerle uzun süreli profilaksi alan hastalar; başlangıçta üç ayda bir sonrasında iki yıl boyunca altı ayda bir; tüm hastalar yılda en az bir kez bir uzman tarafından değerlendirilmelidir.⁵

KAYNAKLAR

1. Temiño VM, Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121(4):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(1 Suppl 2):S2-6.
3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
4. 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(1 Suppl 2):S13-8.
5. Gülbahar O, Gökmen NM. Herediter Anjiyoödem. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2014.
6. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359(10):1027-36.
7. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
8. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi H. Type I hereditary angioedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241(1):39-46.
9. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):206-15.
10. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(4):653-68.
11. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;44(1-2):21-5.
12. Frank MM. Effect of sex hormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis Rheum* 1979;22(11):1295-9.
13. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(5):484.e1-4.
14. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):17.
15. 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(3):619-27.
16. 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(1 Suppl 2):S30-40.
17. McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci* 2000;320(3):212-3.
18. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 1996;334(25):1666-7.
19. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(5):407-14.
20. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1321-2.
21. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):541-6.
22. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965;148(3672):957-8.
23. 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(4):709-24.
24. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):29.
25. Kesim B, Uyguner ZO, Gelincik A, Mete Gökmen N, Sin AZ, Karakaya G, et al. The Turkish Hereditary Angioedema Pilot Study (TURHAPS): the first Turkish series of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):443-50.
26. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692-7.
27. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Mete Gökmen N, et al. [Hereditary angioedema]. *Asthma Allergy Immunol* 2010;8:125-38.
28. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;35(2):184-7.
29. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5(12):182-99.
30. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):22.
31. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(2):153-61.

32. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angioedema. *J Hepatol* 2002;36(5): 707-9.
33. Zuraw B, Busse 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). AAAAI Poster Presentation; March 2008; Philadelphia, PA. 2008.
34. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139(3):379-94.
35. Bergamaschini L, Cicardi M. Recent advances in the use of C1 inhibitor as a therapeutic agent. *Mol Immunol* 2003;40: 155-8.
36. 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-S6.
37. 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(6):1497-503.
38. 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(2): 416-22.

Kazanılmış Anjiyoödem

Acquired Angioedema

Zeynep PEKER KOÇ^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zeynep PEKER KOÇ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İzmir, TÜRKİYE
zpekerkoc@gmail.com

ÖZET Kazanılmış anjiyoödem ya da kazanılmış C1 esteraz inhibitörü eksikliği ürtiker olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem atakları ile seyreden nadir bir hastalıktır. Herediter anjiyoödem (HAÖ) klinik olarak çok benzer bir tablo olmakla birlikte, daha çok 40 yaş üzeri ve genellikle eşlik eden lenfoproliferatif ya da otoimmün hastalığı olan kişilerde görülmesi HAÖ'den ayırt ettiricidir. Patogenezi C1 inhibitör otoantikörleri ve patolojik lenfatik dokuda komplemanın aşırı tüketimi rol oynamaktadır. Tanıda C4 ve C1 inhibitör düzeyinin ve fonksiyonunun düşük olmasının yanı sıra C1q düzeyinin de düşük bulunması ile HAÖ'den ayrılır. Uzun dönem profilakside traneksamik asit en etkili tedavidir. Akut atak tedavisinde ise C1 inhibitör konsantreleri ve "icatibant", "ecallantide" gibi henüz kazanılmış anjiyoödem için endikasyon onayı almamış ilaçlar kullanılmaktadır. Anjiyoödem kontrol edilemeyen olgularda ya da eşlik eden lenfoproliferatif hastalık durumunda rituksimab etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Kazanılmış anjiyoödem; herediter anjiyoödem; C1q

ABSTRACT Acquired angioedema (AAE) or acquired C1 esterase inhibitor deficiency is a rare disorder that's characterized by recurrent angioedema attacks without urticaria. Although it resembles closely to hereditary angioedema (HAE) on clinical grounds, the onset of symptoms being at the fourth decade together with the usually associated lymphoproliferative or autoimmune diseases together with angioedema symptoms help to differentiate these two entities. Autoantibodies against C1 inhibitor or massive consumption of classical complement pathway by neoplastic lymphoid tissue play role in pathogenesis. C4 and C1 inhibitor levels are low together with decreased C1 inhibitor function and very low C1q which makes the difference from HAE. Tranexamic acid is the most effective agent used in long term prophylaxis. The acute attacks are treated in a similar way with HAE. C1 inhibitor concentrates and off-label use of icatibant and ecallantide are the main options. The patients who don't respond to conventional treatment or who have underlying lymphoproliferative disorder may benefit from Rituximab therapy.

Key Words: Acquired angioedema; hereditary angioedema; C1q

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):39-44

EPİDEMİYOLOJİ

Kazanılmış anjiyoödem ilk kez 1972 yılında Caldwell tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlamada kazanılmış C1 esteraz inhibitörü eksikliği, komplemanın klasik yoldan aşırı aktivasyonu ve nüks anjiyoödem üç ana bulgu olarak belirtilmiştir.¹ Kazanılmış anjiyoödem gerçek insidansı bilinmemektedir. Danimarka'dan yapılan bir toplum taramasında, C1 inhibitör eksikliği olanların

%10'undan azında kazanılmış anjiyoödem olduğu bildirilmiştir.² İngiltere'de yapılan bir diğer araştırma ise anjiyoödemle başvuran 376 hastanın %6'sının kazanılmış anjiyoödem olduğu bildirilmiştir.³ İtalya'da Zingale ve ark.nın serisinde ise anjiyoödem nedeni ile 16 yıl içerisinde başvuran hastalarda kazanılmış anjiyoödem/herediter anjiyoödem (HAÖ) oranı yaklaşık 1/10 olarak hesaplanmıştır.⁴ Literatürde bildirilen kazanılmış anjiyoödem vaka sayısı 200'ün altındadır.²

PATOFİZYOLOJİ

1972 yılında Caldwell'in lenfoproliferatif hastalığı olan bir kişide kazanılmış anjiyoödem olduğunu bildirmesinden sonra, 1986 yılında Jackson ve ark., kazanılmış C1 inhibitör eksikliği olan bir hastada C1 inhibitöre karşı otoreaktif IgG saptamışlardır.^{1,5} Buradan yola çıkılarak, kazanılmış anjiyoödem otoimmünite ile ilişkisi olabileceği düşünülmeye başlanmıştır.

Yapılan ilk çalışmalarda, neoplastik lenfatik doku tarafından C1 inhibitör ve klasik kompleman yolağının tüketildiği yönünde bulgular elde edilmiştir. Schreiber ve ark., lenfoproliferasyonu olan bir kazanılmış anjiyoödem vakasında komplemanın ilk komponentinin tüketildiğini göstermişlerdir.⁶ 1979 yılında Hauptmann ve ark., splenik lenfosarkomu ve hipogamaglobulinemisi olan bir kazanılmış anjiyoödem olgusunda splenektomi sonrası C1 inhibitör düzeyi ve diğer kompleman seviyelerinin düzeldiğini göstermişlerdir. *In vitro* testlerde lenfosarkom dokusunun komplemanın hemolitik aktivitesini de bozduğu gösterilmiştir.⁷

Takip eden çalışmalarda otoantikorların C1 inhibitörü nasıl tükettiği araştırılmış ve bu antikorların C1 inhibitörün reaktif merkezinde bulunan epitoplara bağlandığı anlaşılmıştır.⁸ Normalde C1 inhibitör hedef proteazıyla interaksiyona girer ve bu sırada yıkıma uğrar. Yıkıma uğrayan C1 inhibitör proteaza irreversibl olarak bağlanır ve proteazı inaktif hâle getirir. Otoantikor varlığında ise C1 inhibitör yine yıkıma uğramaktadır, ancak hedef proteaza bağlanması bozulmuştur. Kazanılmış anjiyoödemli olan hastaların serumunda yıkılmış inaktif C1 inhibitörün yüksek düzeylerde saptandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Zuraw ve Curd, *in vitro* olarak C1 inhibitör yıkımının kompleman sisteme değil, daha çok kontakt sistem aktivasyonuna dayandığını göstermişlerdir.⁹

C1 inhibitör düzeyindeki düşüklük ister patolojik lenfatik dokudaki tüketime bağlı olsun ister otoantikor aracılı inaktivasyona bağlı olsun, sonuçta kompleman ve

kontakt sistem aktivasyonuna yol açar ve böylece daha çok C1 inhibitör tüketilir. Remisyon dönemlerinde kontakt ve fibrinolitik sistemler hafif aktif iken akut ataklar sırasında aşırı aktifleşir ve anjiyoödemden sorumlu mediyatör olan bradikinin üretimi gerçekleşir. Kontakt sistem aktivasyonu faktör XII (FXII) aktivasyonu ile başlar. Aktif FXII prekallikreini kallikreine dönüştürür. Kallikrein daha fazla FXII aktivasyonuna neden olur. Diğer yandan da yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden (HMWK) bradikinin oluşumunu sağlar. C1 inhibitör sadece kompleman, kontakt sistem ve fibrinolizisi değil koagülasyonu da inhibe eder. C1 inhibitör eksikliği olanlarda koagülasyon sisteminin daha aktif olduğu saptanmıştır. Trombinin vasküler permeabiliteyi arttırdığı ve C1 inhibitörün bu etkiyi inhibe ettiği gösterilmiştir. HAÖ'de akut anjiyoödem atakları sırasında, kazanılmış anjiyoödemde ise hem akut ataklar hem de remisyon döneminde fibrinolitik sistem aktivasyonu ve plazmin üretimi *in vitro* deneylerde kanıtlanmıştır. Plazminin kallikrein aracılı bradikinin üretimini artırdığı düşünülmektedir.^{10,11}

C1 inhibitör otoantikorları lenfoma ya da diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığında da saptanabilmektedir. Dolayısıyla kazanılmış anjiyoödem otoaktiviteden maligniteye değişik şekillerde kendini gösteren anormal B hücre proliferasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalardaki farklı derecelerde lenfoproliferasyonun anti-C1 inhibitör antikor üreten klonların çoğalmasıyla başlayan aynı sürecin bir parçası olup olmadığı henüz aydınlatılamamıştır.¹²

KLİNİK BULGU VE BELİRTİLER

Kazanılmış anjiyoödemde ürtiker ve kaşıntı olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem atakları görülür. Anjiyoödem ataklarından en çok mukokutanöz dokular, larenks ve gastrointestinal traktüs etkilenir. Üst hava yolları en ciddi ve ölümcül olabilecek atak bölgesidir. Kutanöz anjiyoödem deforme bir görüntünün yanı sıra hastanın sosyal yaşantısını etkileyebilmekte, ayrıca el ve ayak fonksiyonlarını da bozabilmektedir. Gastrointestinal ataklar barsak duvarındaki ödem sonucu gelişir ve kusma, kolik tarzında karın ağrısı ve diyare gibi belirtilere neden olur. Kazanılmış anjiyoödem sadece anjiyoödem semptomlarına bakılarak HAÖ'den ayırt edilemez. Anjiyoödem atakları HAÖ hastalarındaki gibi düzensiz ve önceden tahmin edilemeyen aralıklarla gerçekleşir ve iki-beş gün arasında sürer. HAÖ'den farklı olarak hastalarda aile öyküsü bulunmaz. Klinik olarak en önemli farklılık ise hastalık başlangıç yaşının HAÖ'ye göre çok daha geç

olmasıdır. Çoğu HAÖ hastasında semptomlar 20 yaş öncesi dönemde başlarken, kazanılmış anjiyoödem için semptom başlangıcı genellikle 40 yaş ve üzeri dönemdir. HAÖ'den ayırt ettirici diğer bir önemli klinik özellik ise kazanılmış anjiyoödem hastalarının çoğunda altta yatan lenfoproliferatif, malign ya da otoimmün bir hastalığın olmasıdır.¹³ Bunlar dışında yine klinikte bazı minör farklılıklar da literatürde bildirilmektedir. Örneğin; gastrointestinal ataklar HAÖ'de yaklaşık %80 hastada görülmekte iken, kazanılmış anjiyoödemde bu oran %30-50 civarındadır. Kazanılmış anjiyoödemde kutanöz anjiyoödem en sık yüz bölgesinde görülür. HAÖ'de ise en sık ekstremiteler etkilenmektedir. Kutanoz ya da gastrointestinal atak öncesi HAÖ'de olduğu gibi eritema marginatum gibi eşlik eden deri belirtileri görülebilmekle birlikte HAÖ'ye göre daha nadirdir.^{14,15}

Literatürdeki olgu bildirimlerinde hastaların %30-40'ında malignite (lenfatik veya lenfatik dışı), diğer bir %30-40'ında önemi bilinmeyen monoklonal gamopati [monoklonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] ve %5-10'unda da otoimmün hastalıkların eşlik ettiği görülmektedir. Hastaların çok az bir kısmında ise eşlik eden teşhis edilebilir bir bozukluk saptanmamıştır.¹⁶ Kazanılmış anjiyoödem önceleri lenfoproliferatif hastalık ilişkili paraneoplastik Tip I ve otoimmün Tip II olarak ikiye ayrılarak tanımlanmakta iken, günümüzde bu sınıflandırmanın çok doğru olmadığı ve lenfoproliferatif hastalığı olan çoğu vakanın aynı zamanda C1 inhibitör otoantikörlerine de sahip olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu sınıflama artık terk edilmiştir.²

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Kazanılmış anjiyoödem, MGUS'den Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ya kadar pek çok B hücre kökenli lenfoproliferatif hastalıkla ilişkilendirilmiştir.¹⁰ Kazanılmış anjiyoödemli hastaların genel popülasyona göre NHL gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Lenfoproliferatif hastalıklar kazanılmış anjiyoödem semptomlarının başlangıcında var olabileceği gibi daha sonra da gelişebilir. Bir yayında bu süre üç ay ile yedi yıl arasında değişmektedir.¹⁷ Kazanılmış anjiyoödem ile ilişkili en sık görülen lenfoproliferatif hastalık indolent lenfomalardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonuna göre en sık nodal lenfoma, splenik marjinal zon lenfoması ve lenfoplazmositik lenfoma/Waldenström hastalığı görülmektedir. Bu histolojik tipler diğer otoimmün hastalıklarla da (romatoid artrit, kriyoglobulinemi gibi) ilişkili olup lenfosit diferansiyasyonunda antijenle karşılaşma sonrası-

daki döneme denk gelmektedir. Buna göre C1 inhibitör ve C1 inhibitör otoantikörlerinden oluşan immün komplekslerin otoimmünite ilişkili lenfoma gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir.^{10,11}

Yetmiş yaş altı genel popülasyonundaki MGUS prevalansı %3 iken, kazanılmış anjiyoödemli hastalarda bu oran %35 civarındadır.¹⁸ Castelli ve ark.nın çalışmasında, MGUS ve C1 inhibitör otoantikörlerine sahip hastaların çoğunlukla aynı ağır ve hafif zincir izotipleri taşıdıkları gösterilmiştir. Kazanılmış anjiyoödemli hastalarda MGUS'den multipl miyelom gelişme riski normal popülasyonla aynı bulunmuştur. Bu hastalarda saptanan M komponentinin çoğunlukla C1 inhibitör otoantikörlerine karşılık geldiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Otoantikör olan hastaların lenfoproliferatif hastalık geliştirebileceği de bilinen bir gerçektir. Dolayısıyla kazanılmış anjiyoödemde klinikte farklı gelişim potansiyeline sahip tek bir B hücre klonal bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Kazanılmış anjiyoödemli olan hastaların hepsi lenfoproliferatif hastalık gelişimi açısından yakından izlenmelidirler. Bu hastalara ayrıntılı fizik muayene ile birlikte yıllık kan sayımı, serum protein elektroforezi, akciğer grafisi ve karın ultrasonografisi yapılması önerilmektedir.^{10,17}

Yakın zamanda ayrıca kazanılmış anjiyoödem ilişkili iki monoklonal B lenfositozu (MBL) olgusu bildirilmiştir. Monoklonal B lenfosit B lenfositlerinin klonal benign proliferasyonudur. Monoklonal B lenfositozlu hastaların yılda %1-2'sinde küçük lenfositik lösemiye (KLL) dönüşüm gözlenmektedir. Monoklonal B lenfositozunun küçük lenfositik lösemiden ayırımında konstitüsyonel semptomların olmaması, palpable lenfadenopati ve splenomegalinin olmaması önemlidir.²

OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE DİĞER İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Kazanılmış anjiyoödemli hastalarda sistemik lupus eritematozus, otoimmün hemolitik anemi, kriyoglobulinemi bildirilmiştir. Ayrıca, yine vaka bildirimleri şeklinde *Helicobacter pylori* ile kazanılmış anjiyoödem ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır.^{19,20} Non-hematolojik maligniteler, özellikle adenokarsinomlar bir seride %6 oranında bildirilmiştir.¹⁶ Karaciğer nakli yapılmış bir olguda kazanılmış anjiyoödem görüldüğü de bilinmektedir.¹³

TANI

Kazanılmış anjiyoödem, aile öyküsü olmayan, 40'lı yaşlarda ortaya çıkan tekrarlayan anjiyoödem atakları olan

hastalarda tanıda düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Tek başına aile öyküsünün olmayışı tanı koydurmaz. Nitekim HAÖ'lü hastaların %25'inden fazlasında de novo C1 inhibitör geni mutasyonu saptanabilir. Buna karşın ailede anjiyoödem öyküsünün varlığı kazanılmış anjiyoödem tanısını dışlar.^{12,21}

Tanıda ilk çalışılması gereken laboratuvar testleri C4 düzeyi, C1 inhibitör antijenik düzeyi ve fonksiyonu ve C1q düzeyidir. Kazanılmış anjiyoödemli hastaların çoğunda düşük C4, düşük C1q (çoğunlukla normalin %50'sinden daha düşük), düşük ya da normal C1 inhibitör antijenik düzeyi saptanır. C1 inhibitör fonksiyonunun normalin %50'sinden daha düşük olması tanı için şarttır. C1q düzeyinin %30 hastada, her ne kadar düşük olsa da %50'den daha yüksek düzeylerde olduğu iki geniş seride gösterilmiştir. C1q düzeyinin normal olabildiği nadir olgular da vardır. Bu olgulara HAÖ tanısını dışlayabilmek için *SERPING1* mutasyonu çalışılmalıdır. Hastalık ilk ortaya çıktığında kompleman seviyeleri dalgalanmalar gösterebilir ancak zamanla tablo daha belirgin hâle gelir. Dolayısıyla klinik şüphenin güçlü olduğu, ancak laboratuvar bulguları hafif olan olgular yakından izlenmelidir.¹⁶

Anti-C1 inhibitör antikorları kazanılmış anjiyoödem hastalarının %30'unda, normal kişilerin ise %3'ünde bulunmaktadır.²² Sağlıklı kişilerle kazanılmış anjiyoödem hastalarında sınırı net tanı koydurucu bir antikor titre değeri yoktur. Yüksek titrede antikor varlığı tanıyı destekleyen bir bulgu olmakla birlikte antikorun olmaması tanıyı dışlatmaz. Antikor tayini solid faz ELISA ile yapılır. C1 inhibitör kaplı mikropelatelere hasta serumu konarak antikor varlığı araştırılır.

Diğer bir tanı testi, parçalanmış C1 inhibitörün SDS PAGE elektroforezi ve immüblotlama ile gösterilmesidir. Anti-C1 inhibitör antikorları varlığında, C1 inhibitör olması gerektiği gibi parçalandığı hâlde hedef proteazına bağlanamaz. Parçalanmış ancak inaktif C1 inhibitör do-laşımda kalır ve elektroforezle saptanabilir. Rutin kantitatif antijenik düzey ölçümü inaktif ve parçalanmamış

aktif C1 inhibitörü ayırt edemez. Standart testlerle hastanın C1 inhibitör antijenik düzeyinin normal ve C1 inhibitör fonksiyonunun düşük olması bu nedenledir.²³

AYIRICI TANI

Kompleman düzeyleri normal kişilerde "angiotensin converting enzyme (ACE)" inhibitörüne bağlı anjiyoödem, normal C1 inhibitörlü (Tip III) HAÖ, allerjik kökenli izole anjiyoödem ve idiyopatik anjiyoödem ayırıcı tanıda yer alır. Kompleman bozukluğu olanlarda ise Tip I ve Tip II HAÖ ayırıcı tanıya girer. Kazanılmış anjiyoödemli hastaların çoğunda C1q düzeyi çok düşüktür. HAÖ'lü hastalarda ise çoğunlukla normaldir.¹⁰ Düşük C1q düzeyi kazanılmış anjiyoödemde spesifik değildir. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit ve sistemik lupus eritematozusta C1q düzeyleri %30'un altında saptanır. Ayrıca, konjenital C1q eksikliğinin de varlığı bilinmektedir. Bildirilen konjenital C1q eksikliği olgularının %90'ından fazlasında sistemik lupus eritematozus da bulunmaktadır.²⁴ Ayırıcı tanıda başvuru testler ile ilgili tablo aşağıda görülmektedir (Tablo 1).

İLERİ TETKİKLER

Kazanılmış anjiyoödem tanısı alan her hasta altta yatabilecek B hücre kaynaklı lenfoproliferatif hastalıklar açısından taranmalıdır. Bu aşamada bir hematoloji uzmanının hastayı değerlendirmesi uygun olabilir. Sistem sorgulaması ve fizik muayenesinde anormal bir bulgu saptanmasa da tüm hastaların hemogram, periferik yayma incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum protein ve immünfiksasyon elektroforezi, serumda hafif zincir düzeyi, lenfadenopati taraması (akciğer grafisi/bilgisayarlı tomografi, karın ultrasonografisi) ve yaşının gerektirdiği tüm kanser taramaları (meme, akciğer, kolorektal vb.) yapılmalıdır.

TEDAVİ

Tedavide en önemli basamak, öncelikle hastanın eğitimi ve akut ataklara karşı hazırlıklı olmasının sağlanmasıdır.

TABLO 1: Anjiyoödem ayırıcı tanısında kompleman testleri.

	C4	C1 inhibitör düzeyi	C1 inhibitör fonksiyonu	C1q	C3	Diğer testler
HAÖ Tip I	↓	↓	↓ normale göre <%50)	N	N	Genetik test
HAÖ Tip II	↓	N / ↑	↓ normale göre <%50)	N	N	Genetik test
HAÖ Tip III	N	N	N	N	N	FXII gen mutasyonu (bazı hastalarda)
Kazanılmış anjiyoödem	↓	N / ↓	↓ (normale göre <%50)	↓ / N	N / ↓	Anti C1 inhibitör antikorları
İdiyopatik anjiyoödem	N	N	N	N	N	

HAÖ: Hereditör anjiyoödem.

Hastaya üst hava yolunun tutulduğu ataklarda asfiksi riskinin olduğu vurgulanmalıdır. Hastanın yanında (özelikle acil servise başvurulduğunda) tedavi basamaklarını yazılı olarak anlatan bilgilendirme kartı taşınması önerilmektedir. Her hasta profilaksi gereksinimi açısından ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir.

AKUT ATAK TEDAVİSİ

Üst hava yolu değerlendirmesi ve korunması ilk yapılması gereken işlemdir. Stridor ya da solunum arresti durumunda hasta hızlı bir şekilde zor entübasyon deneyimi olan bir ekip tarafından entübe edilmelidir. Nadiren acil krikotiroidotomi gerekebilir. Hasta stabil hâle geldiğinde yoğun bakım ünitesine alınmalı ve hava yolu bulgularının hepsi düzelene kadar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

Akut ataklarda C1 inhibitör replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bazı hastalarda C1 inhibitör direnci görülebilir ve semptom kontrolü çok yüksek dozlarla sağlanabilir. Başlangıç dozu olarak HAÖ'lü hastaların verileri temel alınarak 20 U/kg (1.500 U) uygulanmalıdır. Gereğinde tekrar edilmelidir. C1 inhibitör replasmanına dirençli olgularda bradikinin B2 reseptör antagonisti "icatibant" kullanılabilir. Zanichelli ve ark.nın kazanılmış anjiyoödem olan sekiz hastada 47 atak sırasında "icatibant" kullanım deneyimlerinde "icatibant"ın kazanılmış anjiyoödemdeki etkinlik ve güvenlik profili HAÖ'lü hastalardakine benzer bulunmuştur.²⁵ Plazma kallikrein inhibitörü "ecallantide"nin da C1 inhibitör replasmanına dirençli vakalarda alternatif bir tedavi olabileceğine dair veriler bulunmaktadır.¹²

C1 inhibitör konsantrisinin olmadığı koşullarda taze donmuş plazma akut tedavide kullanılabilir. Taze donmuş plazma genellikle 10-15 mL/kg şeklinde uygulanır.

EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Altta yatan hastalığın kemoterapi veya diğer sitoredüktif tedavilerle (radyoterapi, cerrahi, monoklonal antikorlar) veya immünosupresif ilaçlarla tedavisi beraberinde anjiyoödem klinik semptomlarının kaybolmasını ve biyokimyasal tablonun düzelmesini sağlar. Lenfoproliferatif hastalıklara yaklaşım C1 inhibitör eksikliği olan ve olmayan vakalarda aynıdır. Sık anjiyoödem atağı geçiren konvansiyonel kazanılmış anjiyoödem tedavisine yanıtız olgularda bunun aktif lenfoproliferatif hastalığın bir işareti olduğu kabul edil-

meli ve sitoredüktif tedavi uygulanması tekrar gündeme getirilmelidir. Kimerik fare-insan monoklonal anti CD20 antikor rituksimab ile literatürde tedavi edildiği bildirilen 14 hasta olup bunların 12'sinde klinik iyileşme, 10'unda da kompleman anormalliklerinde düzelme gözlenmiştir. Rituksimab ile yapılmış kontrollü klinik çalışmalar olmamakla birlikte, konvansiyonel tedaviye yanıtız sık atak geçiren seçilmiş hasta grubunda ve "high grade" lenfoproliferatif hastalığı ya da aktif lenfoması olanlarda kullanılabileceğine dair görüşler vardır. Rituksimab, MGUS veya indolent lenfomalar gibi kendisi kemoterapi gerektirmeyen, ancak hastanın sık ve ciddi anjiyoödem atakları geçirdiği ve klasik tedaviye yanıt vermediği kazanılmış anjiyoödem durumlarında da tercih edilebilir. Rituksimabın etkinliğinin anti-C1 inhibitör varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.^{2,10}

PROFİLAKTİK TEDAVİ

Gereğinde tedavi ile yeterli kontrol sağlanamayan ve ayda birden fazla semptomu olan hastalarda profilaktik tedavi düşünülebilir. HAÖ'de profilaktik olarak da kullanılabilen C1 inhibitör konsantrisi, kazanılmış anjiyoödemde direnç gelişimi nedeni ile çok tercih edilmemektedir. Tra-neksamik asit profilaksisinde en sık kullanılan ajandır. Etkinliği HAÖ'dekinden daha yüksektir. Etkisini anti plazmin aktivitesi ile gösterdiği düşünülmektedir. Plazmin C1 inhibitör eksikliğinde anjiyoödem semptomlarının gelişiminde rol oynar, ancak mekanizması tam belli değildir. Profilaktik tedavide kullanılan diğer bir seçenek olan atenüe androjenler (danazol, stanozolol vb.) hastaların yaklaşık yarısında semptomların kontrol altına alınmasını sağlar. Geriye kalan hastalarda ise androjenler ya baştan itibaren etkisizdir ya da zamanla etkisiz hâle gelirler.¹²

PROGNOZ

Kazanılmış anjiyoödemde prognoz altta yatan hastalığa ve hayatı tehdit eden anjiyoödem ataklarında tedaviye ulaşma olanağına bağlıdır. Anjiyoödem atakları tedavisiz şekilde iyileşebilse de hasta larenks ödemi riskine sahiptir. Atak sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye oldukça değişkendir. Hatta aynı hastada bile farklı hastalık evrelerinde farklı özellikler görülebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi anjiyoödem klinik ve biyokimyasal belirtilerini ortadan kaldırabilir ancak tedaviye yanıt da çok değişkendir.¹⁰

KAYNAKLAR

1. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1-inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972;1(1):39-52.
2. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema--occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162(2):149-55.
3. Jolles S, Williams P, Carne E, Mian H, Huissoon A, Wong G, et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol* 2014;175(1): 59-67.
4. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
5. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature* 1986;323(6090):722-4.
6. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, et al. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1-inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood* 1976;48(4): 567-80.
7. Hauptmann G, Petitjean F, Lang JM, Oberling F. Acquired C1 inhibitor deficiency in a case of lymphosarcoma of the spleen. Reversal of complement abnormalities after splenectomy. *Clin Exp Immunol* 1979;37(3):523-31.
8. He S, Tsang S, North J, Chohan N, Sim RB, Whaley K. Epitope mapping of C1-inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Immunol* 1996;156(5): 2009-13.
9. Zuraw BL, Curd JG. Demonstration of modified inactive first component of complement C1-inhibitor in the plasmas of C1-inhibitordeficient patients. *J Clin Invest* 1986;78(2):567-75.
10. Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(3):323-32.
11. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2006; 5(2):156-9.
12. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):14.
13. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
14. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med* 2003;115(5):420-1.
15. Eck SL, Morse JH, Janssen DA, Emerson SG, Markovitz DM. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1993;88(3):436-9.
16. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(4): 669-90.
17. Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica* 2007;92(5):716-8.
18. Frémeaux-Bacchi V, Guinnee MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002;113(3):194-9.
19. Farkas H, Gyeney L, Majthényi P, Füst G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999;37(6):513-8.
20. Varvarovska J, Sykora J, Stozicky F, Chytra I. Acquired angioedema and *Helicobacter pylori* infection in a child. *Eur J Pediatr* 2003; 162(10):707-9.
21. Pappalardo E1, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1147-54.
22. Varga L, Széplaki G, Visy B, Füst G, Harmat G, Miklós K, et al. C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naïve patients. *Mol Immunol* 2007;44(6):1454-60.
23. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* 1989;83(6):1794-9.
24. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2007;40(8):560-6.
25. Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, Petraroli A, Triggiani M, Cicardi M. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. *Allergy* 2012;67(8):1074-7.

Erişkinlerde İzole Anjiyoödem Nedenleri

Isolated Angioedema Causes in Adults

Şengül AKSAKAL,^a
Zeynep PEKER KOÇ,^b
Emine Nihal METE GÖKMEN^b

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon,
^bİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şengül AKSAKAL
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Trabzon, TÜRKİYE
sengul.aks@hotmail.com

ÖZET İzole anjiyoödem, bilinen oluşum mekanizmalarına göre mast hücre aracılı anjiyoödem ve bradikinin aracılı anjiyoödem olarak iki grup altında incelenebilir. Tanı, anamnez ve klinik bulgular ile konulur. Tedavi ise nedenine göre farklılık gösterir. Bu derlemede, kliniğimize başvuran 52 izole anjiyoödem olgusu etiyolojik açıdan değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; mast hücreleri; bradikinin

ABSTRACT The known causes of angioedema can be subdivided into two groups; mast cell-mediated etiologies and bradykinin-mediated etiologies. Diagnosis is made clinically and history of angioedema. Treatment is different depending upon the underlying mechanism. In this review, we offer detected etiology of 52 cases isolated angioedema.

Key Words: Angioedema; mast-cells; bradykinin

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):45-51

Anjiyoödem, subkutan dokuda ve mukozalarda sınırlı, lokalize, geçici ödem gelişmesidir. İzole olabildiği gibi ürtiker ve anafilaksi semptomları da eşlik edebilir. Bilinen oluşum mekanizmalarına göre “mast hücre aracılı” ve “bradikinin aracılı” anjiyoödem olarak iki grup altında incelenebilir.

Mast hücre aracılı anjiyoödem üç farklı mekanizma ile oluşur. Allerjen (gıda, ilaç, inhaler allerjen vs.) IgE aracılığıyla mast hücrelerini uyararak mast hücre degranülasyonuna yol açabilir veya direkt mast hücrelerini uyararak degranüle edebilir ya da lökotrienler aracılığı ile mast hücre degranülasyonuna yol açabilir. Bu tip anjiyoödemde genellikle ürtiker, “flashing”, bronkospazm, hipotansiyon gibi klinik bulgular eşlik eder.¹

Bradikinin aracılı anjiyoödem ise ya bradikinin oluşumunda artma ya da bradikinin yıkılmasında azalmaya neden olan durumlarda gelişir. Bradikinin, damar endotelinde bradikinin-2 (B2) reseptörüne bağlanarak etki eder. B2 reseptörüne bağlanması ile vasküler permeabilite artması sonucu anjiyoödem gelişir.² Mast hücre aracılı anjiyoödemden farklı olarak ürtiker ve anafilaksi bulguları eşlik etmez. Semptom oluşma süresi ve düzelme süresi uzundur. Antihistaminik, steroid, adrenalın tedavisi ile düzelmez. Anjiyoödem kliniği ile başvuran hastalarda detaylı anamnez ve fizik muayene en önemli basamaktır ve tanı anamnez ve kli-

nik olarak konur. Anamnezde anjiyoödemle eşlik eden diğer klinik bulgular, gelişme ve düzelme süreleri, asimetrik olup olmadığı, tutulan bölge (yüz, ekstremiteler, barsak, larink vs.) sorgulanmalıdır. Hastanın kullandığı ilaçlar, gıdalar ile ilişkisi, mesleki maruziyet, enfeksiyon semptomları (diş enfeksiyonu, sinüzit, solunum yolu enfeksiyonu, paraziter enfeksiyonlar), tetikleyici fiziksel etmenler, böcek sokması tek tek sorgulanmalıdır. İlaçlardan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler, “anjiyotensin converting enzyme (ACE)” inhibitörü kullanımı özellikle sorgulanmalıdır. Aile öyküsünü sorgulamak hereditör anjiyoödem (HAÖ) için önemlidir. Ancak, HAÖ’lü hastaların %25’inde denova mutasyonlar sonucunda hastalık gelişebilir.³ Şekil 1’de izole anjiyoödemli bir olguya yaklaşım şematize edilmiştir.

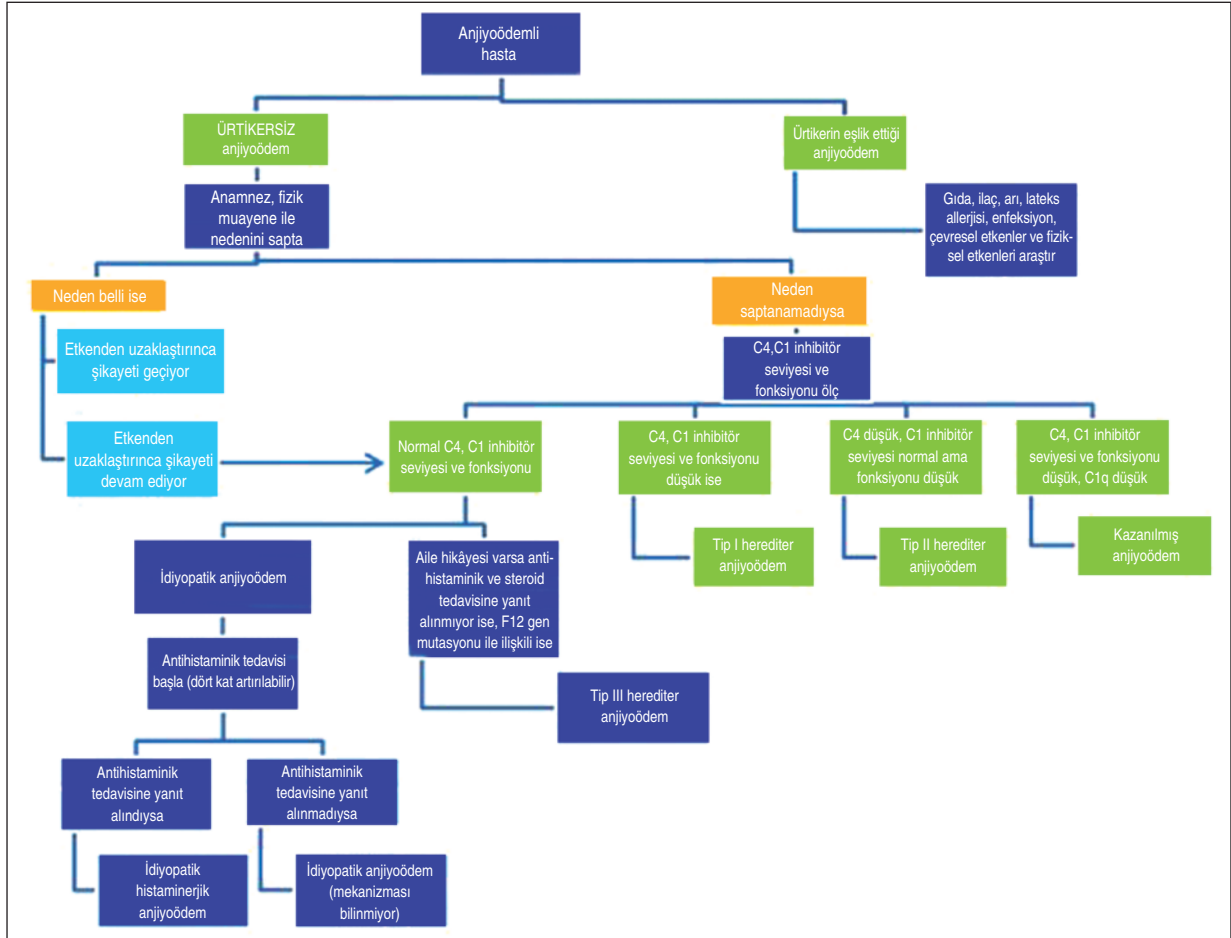
Literatürü incelediğimizde, izole anjiyoödem nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda nedene yönelik ve etken sıklığını araştırarak çalışma sayısının çok az ol-

duğunu saptadık. Bu nedenle kliniğimize başvuran izole anjiyoödem hastalarında saptadığımız nedenleri ve sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Literatür tarandığında, izole anjiyoödem kliniği ile hastaneye başvuran hastalarda gerek etiyolojik etkenlerin, gerekse söz konusu etiyolojik etkenlerin sıklığının incelendiği çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu çalışmada kliniğimize başvuran izole anjiyoödem hastalarında neden ve etken sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

METOT

Haziran 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Polikliniğine başvurmış 52 izole anjiyoödem olgusu çalışmaya alındı. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Anamnezde; anjiyoödem karakteri ve sıklığı kaydedildi. Allerji nedenleri (gıda, ilaç, inhaler allerjen, lateks vs.) tek tek sor-



ŞEKİL 1: İzole anjiyoödemli hastalar için tanısal yaklaşım şeması.⁴

gulandı. Enfeksiyon (diş enfeksiyonu, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, paraziter enfeksiyonlar vs.) ile ilgili sorgulamalar yapıldı. Laboratuvar değerlendirmesinde ise; tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testi, tiroid otoantikörleri, C3, C4, C1 inhibitör düzeyi, hepatit B, C serolojisi, ANA, spesifik IgE, total IgE, parazit tetkikleri, mast hücre aracılı ön planda düşünülen olgularda gıda “prick” ve gıda spesifik IgE, inhaler allerjen “prick”, lateks “prick” ve spesifik IgE, “patch” testi, gerekirse diş “patch” testi bakıldı. Fiziksel etkenlere bağlı olduğu düşünülen hastalara etkene yönelik testler (basınç testi gibi) uygulandı. Etken saptanamayan olgulara antihistaminik tedavi verilerek tedaviden klinik cevap alınıp alınmadığı kaydedildi.

SONUÇ

Hastaların 33’ü kadın, 19’u erkek idi. On altı hastada ilaçlara bağlı anjiyoödem [10 kişide nonsteroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ); iki kişide angiotensin converting enzyme (ACE); üç kişide anjiyotensin reseptör-II blokeri (ARB); bir kişide ise alfa-1 adrejenik reseptör antagonistine bağlı] saptandı.

Sekiz olguda bradikinin aracılı anjiyoödem [beş olgu hereditör anjiyoödem (HAÖ) Tip I, bir olgu kazanılmış anjiyoödem, iki olgu ACE inhibitörü kullanımına bağlı] saptandı. Otuz beş olguda mast hücre aracılı anjiyoödem tespit edildi. Dört olgu ise anjiyoödem ön tanısı ile kliniğe yatırılarak araştırıldığında ikisi Melkersson-Rosental sendromu, biri uvula büyüklüğü, biri de glandüler keylitis tanısı aldı.

On olguda NSAİİ kullanım sonrası izole anjiyoödem saptandı. Bu hastalarda ortalama semptom gelişme süresi oral ilaç alımından dört saat sonra (minimum 10 dakika-maksimum sekiz saat) idi. Beş hasta en az iki farklı grup NSAİİ kullanımı sonrası anjiyoödem tanımlıyordu. Diğer beş hasta ise tek grup NSAİİ kullanımı ile anjiyoödem tanımlıyordu. Diğer grup NSAİİ’yi kullanabiliyordu. Bu hastaların üçünde sadece Aspirin, birinde naproksen, birinde de ibuprofen kullanımı sonrası anjiyoödem gelişimi mevcuttu. Tek grup NSAİİ’ye bağlı anjiyoödem tarifleyen hastalarda en az iki kez aynı grup ilacı kullanım öyküsü vardı. Hastaların yedisi özellikle dudaklarda anjiyoödem tariflerken, iki hastada göz kapaklarında, bir hastada dilde ve uvulada anjiyoödem geliştiği saptandı.

İki hastada **diş çürüğüne** bağlı dudaklarında anjiyoödem geliştiği tespit edildi. Bu hastaların birinde daha önce de diş çürüğüne bağlı dudaklarında anjiyoödem geliş-

tiği anamnezi mevcuttu. Her iki hastada da diş çekimi sonrası anjiyoödem semptomuna rastlanmadı.

Bir hastada ise yüze travma sonrası dişlerine protez konulmuş, protezden yaklaşık iki ay sonra sol yanak bölgesinde anjiyoödem gelişmeye başlamıştı. Enfeksiyon kliniği belirgin olmayan hastada diş konsültasyonu sonrası **diş protez yerinde enfeksiyon** saptandı. Antibiyotik tedavisi ve direnç yapıldı. Tedavi sonrası anjiyoödem gelişmedi.

Bir hastada üst dudakta gelişen anjiyoödem nedeninin **diş dolgu malzemesine** bağlı olduğu tespit edildi. Hastanın özellikle üst dudağında yaklaşık altı aydır, ayda beş-altı kez olan anjiyoödem şikâyeti vardı. Ankilozan spondilit tanısı vardı ve NSAİİ kullanımı olduğundan önce NSAİİ’ye ara verilmesine karar verildi. Ara verilince şikâyet sıklığı azaldı ama geçmedi. Anamnezinde altı ay önce diş dolgu tedavisi uygulandığı öğrenildi. Diş “patch” testinde potasyum dikromat ile güçlü duyarlılığı saptandı. Hastanın diş dolgusu değiştirildi. Daha sonra şikâyeti olmadı.

Bir hastada alt dudak ve çenede gelişen anjiyoödem kimyasal maddelerden **“colophony”e** bağlı olduğu saptandı. Hastanın yaklaşık altı ay süreyle ayda bir-iki kez olan özellikle alt dudak ve çenede anjiyoödem şikâyeti vardı. Antihistaminik tedavi ile klinik yanıt alınmıyordu. Hastanın anamnezinde hobi olarak maket yapımı ile uğraştığı öğrenildi. “Patch” testinde “colophony” pozitifliği saptandı. “Colophony” vernik içinde bulunan bir madde olduğundan hastaya bilgi verildi. Hasta bu malzeme ile teması kesince şikâyeti olmadı.

Üç hastada **gecikmiş basınç ürtikerine** bağlı anjiyoödem saptandı. Basınç ürtikeri basınca maruz kaldıktan saatler sonra gelişebilmektedir. Bu hastalarda anjiyoödem, ürtikersiz daha fazla görülmektedir. Kaşıntı olabileceği gibi ağrı, acıma hissi daha fazla olmaktadır.⁵ Hastalara tedavi olarak antihistaminik ve lökotrien reseptör blokeri başlandı.

Geriye kalan 17 izole anjiyoödem hastasının sekizinde inhaler allerjen taraması pozitif sonuçlandı. Ancak dört hastada allerjik rinokonjonktivit, bir hastada allerjik konjonktivit semptomu vardı. Diğer hastaların semptomu yoktu. Allerjik rinokonjonktivit semptomu olan hastaların anjiyoödem semptomu da mevsimsel özellik gösteriyordu. Bu nedenle bu beş hastanın anjiyoödem nedeninin inhaler allerjenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

On iki hasta ise idiyopatik histaminerjik anjiyoödem tanısı aldı.

İki hastada (bir hastada ramipril, bir hastada Quinapril) **ACE inhibitörü** kullanımına bağlı anjiyoödem geliştiği saptandı. Quinapril olan hasta yaklaşık 10 yıldır ilacını kullanıyormuş. Son iki yıldır dilde anjiyoödem gelişmeye başlamış ve son atağında yoğun bakım servisine yatırılmış. Polikliniğimizde hastanın tedavisi kalsiyum kanal blokleri ile değiştirildikten sonra tekrar şikâyeti olmadı. Ramipril kullanan hastanın şikâyeti ise tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra ortaya çıkmaya başlamış. Tedavisi kalsiyum kanal blokleri ile değiştirildi. Olgu, ramipril kesildikten 15 gün sonra bir kez atak geçirdi, sonra tekrarlamadı.

Bir hasta kol ve bacaklarda gelişen anjiyoödem nedeni ile başvurmuştu. Hasta araştırıldığında **sistemik lupus eritematozus** tanısı aldı. C4 ve C1 inhibitör seviyesi normal saptandığı için kazanılmış anjiyoödem tanısı dışlandı.

Üç hastada (bir hastada kandesartan, bir hastada valsartan, bir hastada ise telmisartan kullanımına bağlı) ARB kullanımına bağlı anjiyoödem saptandı. Kandesartan olan hasta ilacını iki yıldır kullanıyormuş. Son iki aydır, ayda üç-dört kez olan, özellikle dilinde ve dudaklarında anjiyoödem gelişmeye başlamıştı. Hastanın ARB tedavisi kalsiyum kanal blokleri ile değiştirildikten sonra şikâyeti olmadı. Valsartan kullanan hastanın ise tedavisi bir yıldır sürüyormuş. Son iki ayda iki kez yumuşak damakta şişlik ile atakları olmuş. Ataklarının birinde ses kısıklığı da eşlik etmiş. Acil servise başvurduğunda verilen tedaviler (avil, dekort) ile 10 saat sonra şikâyeti düzeliyormuş. Tedavisi kalsiyum kanal blokleri ile değiştirildi. Hastanın daha sonra şikâyeti olmadı. Telmisartan kullanan hasta ise beş yıldır tedavi görüyormuş. Üç aydır dudaklarda, özellikle dilde, yumuşak damakta şişlik şikâyeti olmaya başlamış. Yutkunmakta zorluk, ses kısıklığı da oluyormuş. Şikâyeti ortalama 12-16 saat sürüyormuş. Haftada bir atak geçiriyormuş. Hastanın tedavisi indapamid ile değiştirildi. Daha sonra şikâyeti olmadı.

Bir hastanın ise yüzünde, özellikle dilinde ve yanaklarında gelişen anjiyoödem tamsulasin (Alfa-1 adrenerek reseptör antagonisti) kullanımına bağlı olduğunu saptadık. Hasta 73 yaşında, erkek idi, hipertansiyon ve benign prostat hipertrofisi (BPH) tanısı vardı. Nifedipin (kalsiyum kanal blokleri), benidipin (kalsiyum kanal blokleri), tamsulasin (alfa-1 adrenerek reseptör antagonisti), dutasterid (testosteron 5 alfa redüktaz inhibitörü) kullanıyordu. Bir yıldır dilde ve yanaklarda anjiyoödem gelişme şikâyeti mevcuttu. Dildeki şişlik nedeni ile konuşamıyordu. On beş-yirmi günde bir

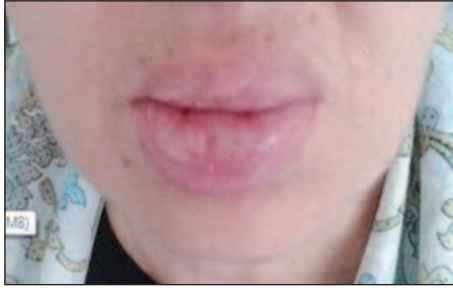
şikâyeti oluyordu. Bu hastada önce dutasterid tedavisi kesilerek izlem altına alındı, ancak şikâyeti devam etti. Daha sonra diğer kullandığı tüm ilaçlar kesildi. Hipertansiyon için ARB başlandı. Hastanın tam dört ay boyunca şikâyeti olmadı. Kullandığı ilaçlardan hangisi olduğunu tespit etmek için önce alfa-1 adrenerek reseptör antagonisti hastanın da izni alınarak tekrar başlandı. Yaklaşık 15 gün sonra hastanın dilinde anjiyoödem gelişti. Anjiyoödem nedeninin bu ilaç olduğu ve hastaya bilgi verildi. Bu vaka tamsulasin ile anjiyoödem gelişen literatürdeki tek vakadır.

Beş hasta (dört kadın, bir erkek) anjiyoödem nedeni araştırıldığında **HAÖ Tip I** tanısı aldı. Tüm hastalarda periferik anjiyoödem vardı. Dört hastada abdomen tutulumu, iki hastada larinks tutulumu mevcuttu.

Bir hasta ise **kazanılmış anjiyoödem tanısı** aldı. Yetmiş yaşındaki erkek hasta, yaklaşık altı aydır karın ağrısı ve diyare nedeni ile araştırılıyormuş. Bu süreç içerisinde üç kez boyun bölgesinde anjiyoödem gelişmiş. Şikâyetinin düzelmesi 24-48 saati buluyormuş. Hasta polikliniğimize anjiyoödem nedeni araştırılmak için yönlendirilmişti. Laboratuvar olarak değerlendirildiğinde C4 seviyesi: 6,4 mg/dL (10-40 mg/dL), C1 inhibitör seviyesi: 2,93 mg/dl (21-39 mg/dL), C1 inhibitör fonksiyonu: %11 (%70-130), C1q seviyesi: 30 mg/dL (70-130 mg/dL) saptandı. Karın ağrısının barsakta gelişen anjiyoödem nedeni ile olduğu düşünüldü. Kazanılmış anjiyoödem malignite ve otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğundan, hastada bunlara yönelik araştırma yapıldı. Splenomegali ve beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği dışında patoloji saptanmadı. Hastada malignite tespit edilmedi, ancak lenfoproliferatif hastalıklar açısından izlem altındadır.

Şikâyetlerinin ilk yıllarında ara ara dudaklarında şişlik olan, yaklaşık iki yıl sonra bunda şişlik kalıcı olmaya başlayan ve anjiyoödem ön tanısı ile klinimize yatırılan iki hasta yapılan incelemelerin ardından Melkesson-Rosenthal sendromu tanısı aldı. Bu hastalığın başlangıç dönem kliniği, anjiyoödem ile karışabilmektedir.

Bazen ses kısıklığı ve yutkunma güçlüğüne de eşlik ettiği, yaklaşık üç yıldır devam eden yumuşak damakta şişlik şikâyeti ile polikliniğe başvuran bir hastada uvula büyüklüğü tespit edildi. Hasta daha ayrıntılı incelendiğinde; şikâyetlerinin çoğunlukla geceleri olması, horlamanın olması, diğer bölgelerde semptomun olmaması ile birlikte anormal büyüklükte bir uvula görülmesi üzerine, kulak burun boğaz polikliniğinden konsültasyon istendi. Operasyon planlandı. Bu hastanın ayırıcı tanı açısından önemli olduğunu düşündüğümüzden vur-



RESİM 1: Glandüler keilitis'li olgu.

(Renkli hâli için

Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/immunoloji-allergi-ozel-dergisi/1308-1187/>)

gulamak istedik. Bu hastada olduğu gibi uvula büyüklüğü olan hastalarda gece uykuda uvulanın sarkması neticesinde solunum yolunun obstrükte olması sonrası oluşan nefes darlığı, şişlik hissi anjiyoödem ile karışabilmektedir. Özellikle geceleri semptom veren kişilerde bu hastalık da akla gelmelidir.

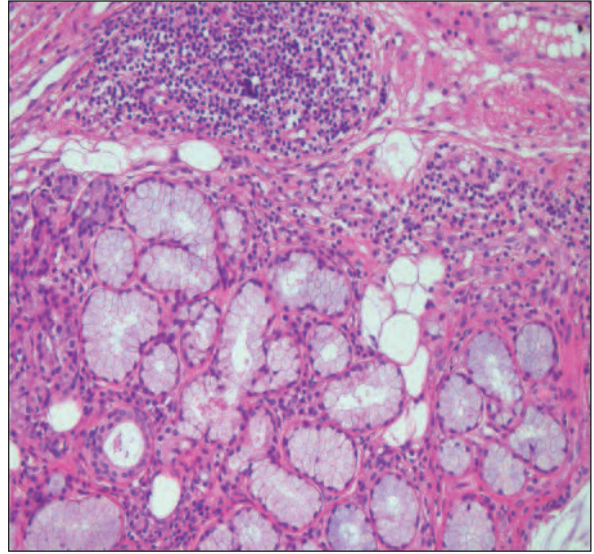
Dudaklarda şişlik şikâyetiyle polikliniğe başvuran, aynı zamanda romatoid artrit ve Sjögren sendromu tanısı da olan başka bir hasta tanısız inceleme tabi tutuldu. Hastanın dudağından alınan biyopsi materyalinin incelenmesi sonucu glandüler keilitis saptandı. Glandüler keilitis, literatürde de az olarak rastlandığından ayırıcı tanı açısından önemlidir.^{6,7} Resim 1'de hastanın dudak görüntüsü, Resim 2A ve B'de patolojik bulgu ve görüntüleri izlenmektedir.

Yaptığımız çalışma kapsamında; çalışmaya dâhil ettiğimiz tüm izole anjiyoödemli hastaların oluşum mekanizmalarına göre oranlaması incelendiğinde; mast hücre aracılı anjiyoödem %73,6, bradikinin aracılı anjiyoödem %16, patogenezi bilinmeyen grup %10,4, otoimmün hastalıklara bağlı anjiyoödem %2, NSAİİ nedenli anjiyoödem %20,8 oranında, enfeksiyona sekonder anjiyoödem %6,25, kimyasal nedenlere bağlı anjiyoödem %4, gecikmiş basınç ürtiker anjiyoödem %6,25 ve histaminerjik idiyopatik anjiyoödem %25 oranında anjiyoödem saptandı. HAÖ Tip I %10,4 oranında, ACE kullanımına bağlı anjiyoödem %4 oranında, kazanılmış anjiyoödem ise %2 oranında saptandı. Nonhistaminerjik idiyopatik anjiyoödemli olgumuz yoktu. Şekil 2'de tüm hastaların izole anjiyoödem nedenleri görülmektedir.

TARTIŞMA

İzole anjiyoödem hastalarının birçoğu birinci ve ikinci basamak tedavi hizmeti sunan sağlık merkezlerinde ampirik tedavi verilerek izlenmektedir. Ege Üniversitesi

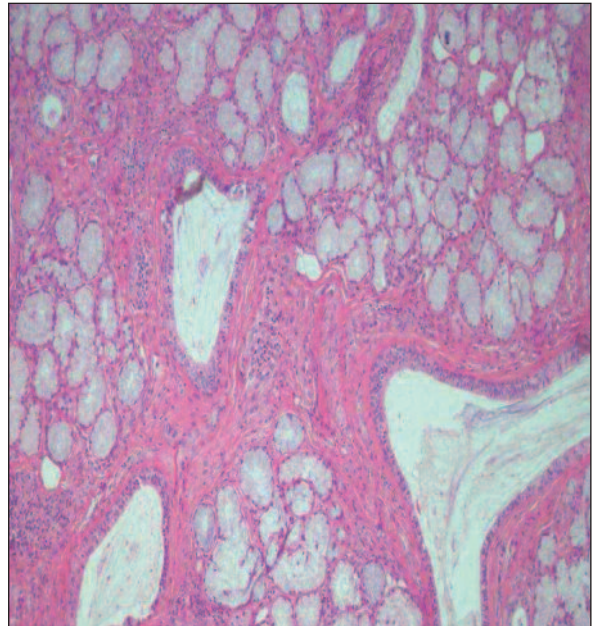
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı üçüncü basamak tedavi veren bir klinikdir. Polikliniğimize daha nadir görülen ve dirençli anjiyoödem vakaları daha çok başvurmaktadır. İzole anjiyoödem



RESİM 2A: Tükürük bezi asinüsleri çevresi lenfosit ağırlıklı hücre infiltrasyonu (H&E x 100).

(Renkli hâli için

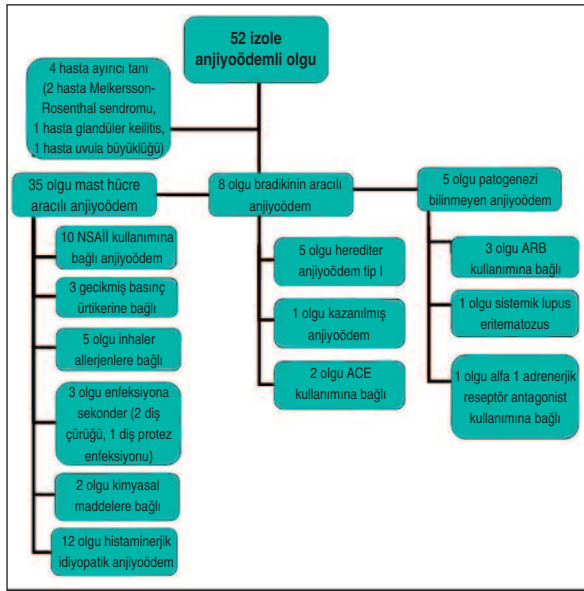
Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/immunoloji-allergi-ozel-dergisi/1308-1187/>)



RESİM 2B: Tükürük bezi duktusunda belirgin dilatasyon ve mukus birikimi (H&E x40).

(Renkli hâli için

Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/immunoloji-allergi-ozel-dergisi/1308-1187/>)



ŞEKİL 2: İzole anjiyoödemli 52 olguda saptanan nedenler.

nedeni değerlendirildiğinde bu ayrıntı ile değerlendirmenin daha doğru olacağını düşünüyoruz. Literatürü izole anjiyoödem etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalar açısından araştırdığımızda bu konu ile ilgili sadece bir makaleye rastladık.⁴ Lorenzo ve ark.nın yaptığı bu çalışmada 776 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Oluşum mekanizmalarına göre hastaların %49'u mast hücre aracılı, %36'sı bradikinin aracılı, %7'si otoimmün hastalıklara sekonder (Hashimoto tiroiditi, kollajen doku hastalıkları), %8'i nonhistaminerjik idiyopatik anjiyoödem tanısı almış. Bizim vakalarımızda mast hücre aracılı anjiyoödem oranı daha fazla (%73,6) saptadık. Lorenzo ve ark.nın yaptığı çalışmada mast hücre aracılı anjiyoödem olgularında etken saptanma oranı %32,8 olarak tespit edilmiş. Bu etkenler ise NSAİİ'ye, antibiyotik kullanımına, böcek sokmasına, gıda ve çevresel allerjenlere bağlı olarak saptanmış. Histaminerjik idiyopatik anjiyoödem oranı %67,2 olarak belirlenmiş. Bizim çalışmamızda ise mast hücre aracılı anjiyoödem etken saptanma oranı %65,7 idi. Histaminerjik idiyopatik anjiyoödem hasta oranını %34,3 olarak saptadık. Biz oranlar arasındaki bu farklılığının, anjiyoödem hastalarının allerji uzmanına yönlendirilmesindeki farklılıktan dolayı olabileceğini düşünmekteyiz.

NSAİİ'ye bağlı anjiyoödem çalışmamızda önemli bir oranda (%20,8) tespit edildi. Bu hastalarda ilaç alımından sonra şikâyet gelişme süresi uzun olabilmektedir.⁸ Rekürren kullanım olması nedeni ile ilaçtan dolayı

olduğu daha çok anlaşılmaktadır. Siklooksijenaz-1 (COX-1) enzim inhibisyonu sonrası sistenil lökotrienlerin artması ve bunların mast hücreyi uyarması sonrası geliştiği ileri sürülmektedir.⁸ Ama patogenezi net değildir. Bizim olgularımızın yarısında farklı grup NSAİİ kullanımı sonrası anjiyoödem gelişmesi COX-1 enzim inhibisyonunu desteklemektedir. Ancak hastaların diğer yarısının şikâyeti ise sadece tek grup NSAİİ ile oluşmakta idi. Diğer grup NSAİİ'leri güvenli olarak kullanabilmekte idiler. Bu grup hastalarda IgE ile ilişkili diğer semptomların eşlik etmemesi, farklı bir patogenezin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Lorenzo ve ark.nın yaptığı çalışmada, ACE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem vaka oranı %11 olarak saptanmıştır. Biz ise olgularımızda %4 olarak saptadık. ACE kullanımına bağlı anjiyoödem vaka sayısının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Bu vakaların birçoğuna kardiyoloji ve dâhiliye hekimleri tarafından müdahale edildiğinden kliniğimize başvurunun az olduğu görüşündeyiz. Zira ARB kullanımına bağlı anjiyoödem vakaları çalışmamızda daha fazla (%6) idi. Literatürde ARB kullanımına sekonder anjiyoödem gelişiminin plasebo ile eşit olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi,⁹ düşük de olsa anjiyoödem gelişme riski olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur.¹⁰⁻¹² Anjiyoödem patogenezi net değil ancak öncesinde ACE inhibitörü kullanım öyküsü var ise ARB kullanımı sonrası anjiyoödem gelişim riski artmaktadır.^{11,13} Ancak bizim üç hastamızda da ARB kullanımı öncesi ACE inhibitörü kullanım öyküsü yoktu.

Bir hastamızda ise tamsulasin kullanımına bağlı anjiyoödem saptandı. Bu ilaç benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılmaktadır. Alfa-1 adrenenjik reseptör antagonistidir. Mesanede düz kaslarda gevşeme yaparak idrar yaparken zorlanma şikâyetini azaltır.¹⁴ Literatürde tamsulasin ile gelişen anjiyoödem vakası saptanmadı. Bu vaka literatürdeki tek vakadır.

Sonuç olarak izole anjiyoödemli olgulara Şekil 1'de görülen tanısal yaklaşım algoritması önerilmektedir. Anamnez ve fizik muayene tanı için en önemli basamaklardır. Mast hücre aracılı veya bradikinin aracılı olup olmaması tedavi açısından farklılık arz eder. İlaç kullanım öyküsü detaylı sorgulanmalıdır. Olgularımızda da olduğu gibi, enfeksiyona sekonder anjiyoödem gelişen vakalar enfeksiyon kliniği aşıkâr olmadan anjiyoödem tablosu ile başvurabilir. Özellikle anjiyoödem bölgesine yakın anatomik bölgelerde enfeksiyon semptomları detaylı sorgulanmalıdır. Basınç ürtikeri basınca maruz kal-

dıktan saatler sonra gelişebildiğinden ve bu hastalarda ürtikerden çok anjiyoödem kliniğinin ön planda olmasından dolayı anamnezde bu konu da detaylı sorgulanmalıdır. Dudaklarda gelişen anjiyoödem olgularında

etken saptanamıyorsa, anjiyoödemin düzelme süresi uzunsa granülomatoz keilitis de akla gelmelidir. Zira bu hastalığın başlangıcında dudaklarda geçici şişlikler olup düzelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J* 2008;1(6):103-13.
2. Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114(1):10-6.
3. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
4. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
5. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al; EAACI/ GA2LEN/EDF/UNEV, The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-AAI/GA2LEN/EDF/ UNEV consensus panel recommendations, *Allergy* 2009;64(12):1715-21.
6. Yanagawa T, Yamaguchi A, Harada H, Yamagata K, Ishibashi N, Noguchi M, et al. Cheilitis glandularis: two case reports of asian-Japanese men and literature review of Japanese cases. *ISRN Dent*. 2011; 2011: 457567. doi: 10.5402/2011/457567.
7. Nico MM, Nakano de Melo J, Lourenço SV, Cheilitis glandularis: a clinicopathological study in 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):233-8.
8. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41(1):86-95.
9. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110(3):383-91.
10. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012; 172(20):1582.
11. Flais MJ. Literature reports of angiotensin receptor antagonist-induced angioedema in patients with a history of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Arch Intern Med* 2003;163(12): 1488.
12. Siragy HM, A current evaluation of the safety of angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors, *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:297-313.
13. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(5):495-9.
14. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.237-95.

Çocuklarda İzole Anjiyoödem Nedenleri

Isolated Angioedema Causes in Children

Hacer İlbilge ERTÖY KARAGÖL,^a
Arzu BAKIRTAŞ^a

^aÇocuk Allerji ve Astım BD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Arzu BAKIRTAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Allerji ve Astım BD,
Ankara, TÜRKİYE
arzubakirtas@gmail.com

ÖZET Çocuklarda ürtikerin eşlik etmediği izole anjiyoödem nadir görülen bir durumdur. İzole anjiyoödemle başvuran her çocuk hastada herediter anjiyoödem (HAÖ) akla getirilmeli, aile öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, aile öyküsü olmasa bile serum C4 değeri çalışılmalıdır. Çoğu zaman çocuklarda da erişkinde olduğu gibi ayrıntılı değerlendirmelere rağmen, HAÖ'de dışlandıktan sonra izole anjiyoödemden nedeni bulunamaz ve idiyopatik anjiyoödem tanısı konulur. Ancak erişkinden farklı olarak, idiyopatik anjiyoödem dışında çocuklarda izole anjiyoödemden diğer nedenlerini enfeksiyonlar, gıda, ilaç, allerjik rinokonjonktivit ve böcek/sinek sokması gibi allerjik durumlar oluşturur. Ayrıca çocuklarda sıkça kullanılan non-steroid antiinflamatuar ilaçlar da anjiyoödem etiolojisinde mutlaka sorgulanmalı, şüphelenildiğinde provokasyon testleri ile doğrulanmalıdır. Çocuklarda non-herediter izole anjiyoödemli olguların çoğunun antihistaminik tedaviye yanıtı ve prognozu iyidir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; çocuk; herediter anjiyoödem; etioloji

ABSTRACT Angioedema without urticaria in children is a rare condition. Hereditary angioedema (HAE) should be kept in mind in every child who presented with isolated angioedema; a detailed family history should be questioned, serum C4 levels should be investigated even if there is no family history. Most of the time the cause of the isolated angioedema could not be found in children similar to adults after excluding HAE and therefore it is termed as idiopathic angioedema. However, different from adult cases, the other remaining causes of isolated angioedema in children are infections, allergic conditions such as food, drug allergies, insect bites and allergic rhinoconjunctivitis. In addition, the use of non-steroidal antiinflammatory drugs should be questioned in the etiology of isolated angioedema in children and confirmed by provocation tests in suspected cases. The prognosis and response to antihistamines are good in most of the non-hereditary causes of isolated angioedema in children.

Key Words: Angioedema; child; hereditary angioedema; etiology

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):52-9

İzole anjiyoödem denilince akla hemen herediter anjiyoödem (HAÖ) gelmektedir ve anjiyoödemle yönelik çalışmaların çoğu bu nadir hastalık hakkındadır.¹ İzole anjiyoödemden değerlendirildiği az sayıda erişkin çalışması varken, çocuklarda izole anjiyoödem ile ilgili bilgiler içinde çocuk hastalarında olduğu erişkin çalışmalarında, kronik ürtiker ya da HAÖ çalışmalarında yer almaktadır.²⁻⁷ Ancak izole anjiyoödemde etioloji, ürtikerden veya ürtikere eşlik eden anjiyoödemden farklıdır.⁶⁻⁸ Bu derlemede, esas olarak çocuklarda ürtikerin eşlik etmediği izole anjiyoödemde patogeneze, sınıflandırma, etioloji, tanı ve tedavi yaklaşımı tartışılacaktır.

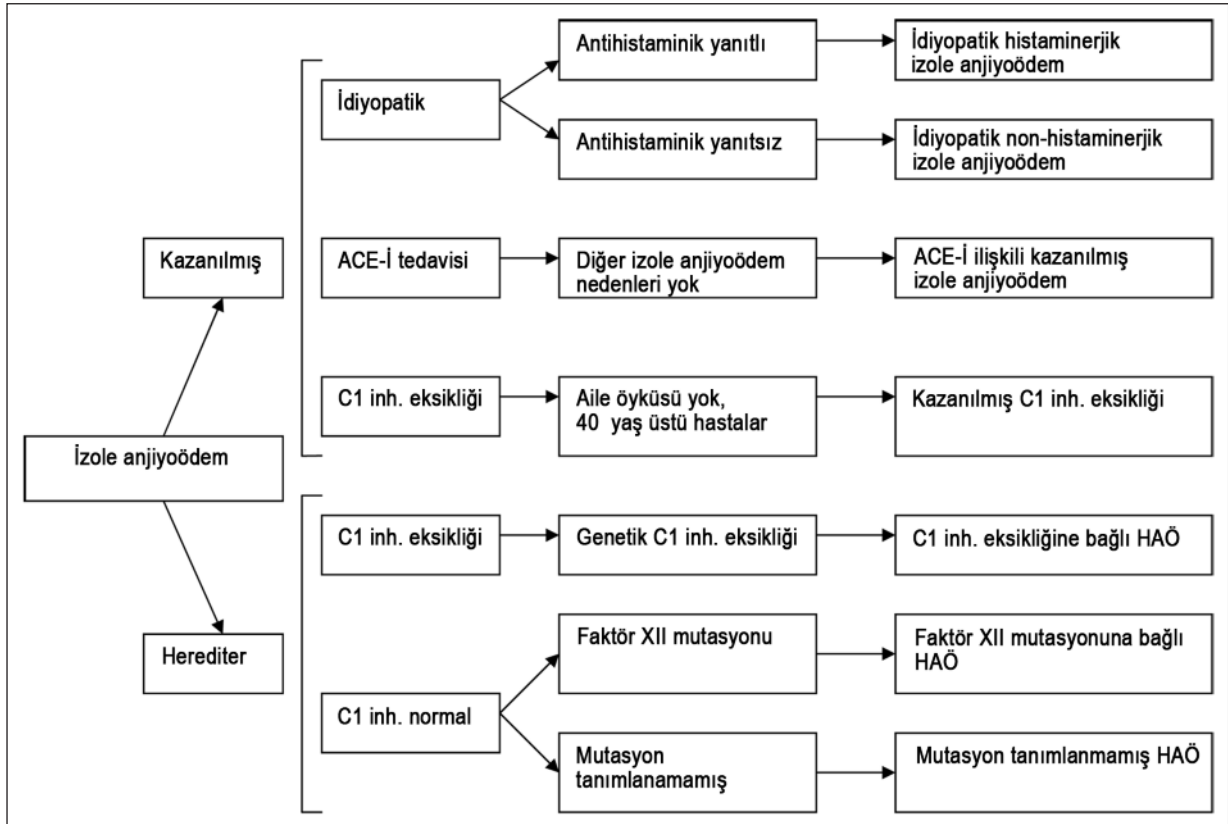
Son günlerde anjiyoödem konusunda farkındalık artmıştır. Lin ve ark.nın çalışmasında anjiyoödem, astım dışı bütün allerjik hastalıklar içinde en sık hastane başvurusuna neden olan allerjik hastalık olarak bildirilmiştir.⁹ Mathias ve ark.nın çalışmasında, dermatolojik çocuk acil başvurularının %6,6'sının anjiyoödem nedeniyle olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Çocuklarda ise izole anjiyoödemle yönelik çok merkezli bir epidemiyolojik çalışma bulunmamakla birlikte, Karagöl ve ark.nın tek çocuk allerji merkezinde yürüttükleri kesitsel çalışmada, izole anjiyoödem sıklığı %1,6 olarak tespit edilmiştir.¹¹

PATOGENEZ VE SINIFLAMA

Patogeneze esas olarak mast hücre degranülasyonu ve bradikinin formasyonu olarak bilinen iki mekanizma söz konusudur. İlkinde mast hücrelerinden IgE aracılığıyla ya da direkt aktivasyonla başta histamin olmak üzere potansiyel vazodilatörlerin salınımıyla, venüllerde dilatasyon, lokal kan akımı ve endotel geçirgenliğindeki artış anjiyoödemle sonuçlanır. Çocuklarda görülen anjiyoödem sıklıkla bu yolla ortaya çıkar ve bunun tipik örnekleri gıda, ilaç ve enfeksiyona bağlı anjiyoödemdir.¹²

İkincisinde ise bradikinin oluşumu anjiyoödemle sonuçlanır. Damar tonusunun kontrolünde rol alan bradikinin, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden kallikrein aracılığıyla sentezlenir. Kallikrein de kontakt sistem aracılığıyla kendiliğinden aktive olur. Bradikinin damar endotelindeki reseptörlerine bağlanarak damar geçirgenliğini artırır ve sonuçta interstisyel alana plazma sızar. Bu yolağın tipik örnekleri anjiyoödem hereditör formları ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) kullanımıyla ortaya çıkan anjiyoödemdir.¹³ Bir diğer mekanizma da nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) tarafından prostoglandin, özellikle PGE₂ üretiminin engellenmesiyle ortaya çıkan aşırı lökotrien salınımına bağlı anjiyoödem oluşumudur (çapraz reaktif tip).¹²

Anjiyoödem şimdiye kadar allerjik-nonallerjik, histamin-bradikinin aracılı, histaminerjik-nonhistaminerjik, hereditör-nonhereditör olmak üzere farklı şekillerde sınıflandırılmıştır.¹⁴ Son olarak da tüm bunları kapsayan hereditör-kazanılmış anjiyoödem şeklinde ikiye ayrılmıştır (Şekil 1).¹⁵



ŞEKİL 1: İzole anjiyoödemde sınıflandırma.

HAÖ: Hereditör anjiyoödem; ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; inh.: İnhibitör.

ETİYOLOJİ

KAZANILMIŞ İZOLE ANJİYOÖDEM

Hereditör olmayan, kazanılmış izole anjiyoödem için yaşam boyu prevalans çok merkezli iki çalışmada %4,9-7,4 arasında bildirilmiştir.^{3,16} Kazanılmış anjiyoödem ise yeni sınıflamaya göre idiyopatik, ACE-İ tedavisine bağlı anjiyoödem ve kazanılmış C1 inhibitör eksikliği başlıkları altında değerlendirilmiştir (Şekil 1).¹⁵

İDİYOPATİK ANJİYOÖDEM

Allerji ya da dermatoloji kliniklerinde anjiyoödem nedeniyle değerlendirilen hastaların en sık aldığı tanıdır.^{4,17} Ayrıca izole anjiyoödemle başvuran çocuk olguların da aldığı en sık tanıdır.¹¹ İdiyopatik anjiyoödem tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılarak, HAÖ de dâhil olmak üzere diğer olası anjiyoödem nedenleri dışlandıktan sonra konulur.^{14,18} İdiyopatik anjiyoödem antihistaminik cevabına göre histaminerjik ve non-histaminerjik anjiyoödem şeklinde ayrılmaktadır.¹⁵ İzole anjiyoödemle yönelik yapılmış en büyük çalışma olan Zingale ve ark.nın çalışmasında, hastaların yaşları 1-87 arasında değişmektedir. Ancak hastaların ne kadarının çocuk olduğu ve yaşlara göre anjiyoödem etiyojik dağılımı belirtilmemiştir.⁴ Bu çalışmada anjiyoödem etiyojisi tespit edilemeyen 294 (%38) hasta idiyopatik anjiyoödem olarak değerlendirilmiştir. Bu grubun içindeki 254 hastanın anjiyoödemini antihistaminikle düzelmiş ve "idiyopatik histaminerjik anjiyoödem" olarak tanımlanmıştır. Diğer 40 hasta yüksek doz antihistaminije yanıtız olup, traneksamik asit tedavisi ile düzelmiştir ve "idiyopatik non-histaminerjik anjiyoödem" olarak tanımlanmıştır.⁴ Yine bu grup içinde çocuk hastalar da olduğu anlaşılmaktadır.¹⁹ İdiyopatik non-histaminerjik anjiyoödem de klinik HAÖ'ye benzer

olup, aile öyküsü yoktur ve ortaya çıkan anjiyoödem bradikinin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.^{20,21} Karagöl ve ark.nın çalışmasında, izole anjiyoödem nedeniyle başvuran, ortanca yaşları 8 olan 95 çocuk hasta değerlendirilmiş ve %51'i idiyopatik anjiyoödem tanısı almıştır. Ancak bu grubun içinde antihistaminije yanıtız, non-histaminerjik anjiyoödem tanısı alan hasta olmamıştır.¹¹ İdiyopatik anjiyoödemde izlenen kompleman düzeyleri ise Tablo 1'de verilmiştir.²²

Anjiyoödemle başvuran hastalarda öncelikle allerjik anjiyoödem olup olmadığı düşünülür.²³ Histaminerjik anjiyoödem prototipi allerjik nedenlerdir. Allerjik anjiyoödem sıklıkla gıda, ilaç, böcek ısırığı, ve aeroallerjen (allerjik rinokonjonktivite bağlı) maruziyeti sonrası dakikalar içinde ortaya çıkar. Allerjik anjiyoödem tanılı hastalarda atopik dermatit, astım gibi diğer allerjik hastalıklar sık görülür.¹² Karagöl ve ark.nın çocuklarda izole anjiyoödem etiyojisi ve seyrini değerlendirdikleri çalışmalarında da etiyojide en sık idiyopatik histaminerjik anjiyoödem, sonra sırasıyla enfeksiyon ilişkili anjiyoödem ve allerjik anjiyoödem tespit edilmiştir.¹¹ Bu çalışmada, enfeksiyon ilişkili anjiyoödem grubunda en sık neden soğuk algınlığı olarak değerlendirilmiştir. Allerjik anjiyoödem nedenleri içinde de sırasıyla allerjik rinokonjonktivit, böcek ısırığı, gıdalar ve lateks yer almıştır.¹¹ Çocuklarda allerjik anjiyoödem nedenleri Tablo 2'de verilmiştir.¹²

DiĞER KAZANILMIŞ İZOLE ANJİYOÖDEM NEDENLERİ

NSAİİ antipiretik ve analjezik etkileri nedeniyle çocuklarda sıkça kullanılmaktadır ve çocuklarda izole anjiyoödem etiyojisinde en sık yer alan ilaç grubudur.¹¹ Çocuklarda NSAİİ hipersensitivitesinde en sık başvuru yakınması, yüz bölgesinde ortaya çıkan anjiyoödemdir.²⁴ Pek çok hastada NSAİİ hipersensitivitesinde ortaya

TABLO 1: . Anjiyoödem tanı ve ayırıcı tanısında kompleman düzeyleri.

	Alt tipler	C4	C1 inhibitör düzeyi	C1 inhibitör fonksiyonu	C1q	C3
HAÖ	Tip I	↓	↓	↓	N	N
	Tip II	↓	N/↑	↓	N	N
C1 inhibitör normal HAÖ	FXII mutasyonu	N	N	N	N	N
	Tanımlanmamış	N	N	N	N	N
Kazanılmış C1 inhibitör eksikliği	-	↓	↓	↓	↓	↓/N
ACE-İ ilişkili anjiyoödem	-	N	N	N	N	N
İdiyopatik anjiyoödem	Histaminerjik	N	N	N	N	N
	Non-histaminerjik	N	N	N	N	N

HAÖ: Hereditör anjiyoödem; ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

TABLO 2: Allerjik anjiyoödem nedenleri.

Nedenler	Örnekleri
Gıdalar	İnek sütü, yumurta, kuruyemişler, buğday, balık, soya, lateks-meyve-sendromu (kivi, muz, avakado)
İlaçlar	Betalaktam türevi ilaçlar, baktrim, NSAİİ'ler, diüretikler, sülfonamidler, insülin, streptokinaz
Böcek ısırığı	Arı sokması, ateş karıncası ısırığı
Organik maddeler	Lateks, opiyat, radyokontrast madde
Enfeksiyonlar	Viral: Herpes simpleks, Hepatit B, Cokssakkie A ve B, Epstein -Barr virüs, üst solunum yolu enfeksiyonları, Parvo virüs Bakteriyel: Otit, sinüzit, diş apsesi, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu Parazit enfeksiyonu: Strongyloides, Ascaris, Filaria, Echinococcus, Toxocara
Diğer	Aeroallerjenler (polen, akar, küf)

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar.

çıkaran semptomlar, kimyasal olarak birbirinden farklı birden fazla NSAİİ ile ilişkili siklooksijenaz-1 enziminin inhibisyonuna bağlı gelişir ve çapraz tip (cross-reactive) NSAİİ hipersensitivitesi adını alır. Bu yolla ortaya çıkan reaksiyon immünolojik değildir. Diğer taraftan bazı hastalarda da tek bir çeşit NSAİİ alımını takiben semptomlar ortaya çıkar ve diğer kimyasal gruplardaki NSAİİ'ler bu hastalar tarafından iyi tolere edilir. Bu grupta ortaya çıkan reaksiyonlar immün aracılıdır (IgE aracılı) ve NSAİİ'ye bağlı allerjik reaksiyonu olarak tanımlanır.²⁵ Hasta ve/veya hasta yakınları enfeksiyon döneminde ortaya çıkan anjiyoödemi hemen kullandıkları antipiretik/analjezik ya da antibiyotikle ilişkilendirmektedir. Karagöl ve ark. çalışmasında, çocuk hastaların başvuru sırasında üçte biri, anjiyoödemi NSAİİ kullanımı ile ilişkilendirmişler ve bütün hastalara şüpheli ilaçlarla provokasyon testi yapıldığında sadece 6 (%6) hasta çapraz tipte NSAİİ hipersensitivitesi tanısı almıştır.¹¹ Diğerleri enfeksiyon ilişkili ve idiyopatik anjiyoödem tanısı almıştır. İzole anjiyoödemle başvuran çocuk olgularda NSAİİ kullanımı mutlaka ayrıntılı sorgulanmalı ve şüphelenilen olgularda tanı provokasyon testleri ile kesinleştirilmelidir.¹¹

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi alan hastalarda bu ilaca bağlı anjiyoödem oldukça nadir görülmesine rağmen, ölümcül üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabileceğinden bu konuya yönelik ilgi son yıllarda artmıştır.^{22,26} Genellikle anjiyoödem tedavinin ilk birkaç ayı içinde ortaya çıkarken, yıllar boyu kullanım sonrası da gelişebilir. Anjiyoödem

genellikle yüz ve dilde görülür, ancak ekstremiteler ve barsaklarda da ortaya çıkabilir.¹⁵ Günümüzde ACE-İ'nin çocuklarda çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde kullanılması nedeniyle, bunlara bağlı anjiyoödem gelişen çocuk olgular da bildirilmeye başlanmıştır.^{27,28} Dolayısıyla izole anjiyoödemle başvuran çocuklarda ACE-İ kullanımı da mutlaka sorgulanmalıdır.

Kazanılmış C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjiyoödem, sıklıkla lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklar seyrinde ortaya çıkan immün kompleksler ya da C1 inhibitörüne karşı gelişen oto antikorlar aracılığıyla C1 inhibitörünün tüketimine bağlıdır. Klinik HAÖ I/II ile aynıdır, ancak aile öyküsü yoktur ve 40 yaş üstünde görülür.^{22,29} Dolayısıyla çocuklarda beklenen bir durum değildir, ancak yine de akılda tutulmalıdır. Tanı ve ayırıcı tanıya yönelik kompleman düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Ayrıca çok daha nadir görülen ve daha ziyade erişkinlerde tanımlanan Gleich sendromu, Epizodik olmayan anjiyoödem ve eozinofili, NERDS Sendromu (Sinoviyal nodül, eozinofili, romatizma, dermatit ve anjiyoödem) da akılda tutulmalıdır.³⁰⁻³² Karagöl ve ark.nın çocuklarda izole anjiyoödem çalışmasında, ACE-İ kullanımına bağlı anjiyoödem, kazanılmış C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjiyoödem ve nadir izole anjiyoödem nedenleri tespit edilmemiştir.¹¹

HEREDİTER ANJİYOÖDEM TİP I - TİP II

Hereditör anjiyoödem, nadir görülen ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup, 11. kromozomda lokalize C1 inhibitör genindeki (SERPING 1) mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan C1 inhibitör eksikliği (tip I, %85) ya da fonksiyon bozukluğuna bağlı (tip II, %15) gelişir. Azalmış C1 inhibitör düzeyi ya da fonksiyonu, kontakt sistemin aşırı aktivasyonuna, dolayısıyla lokal bradikinin artışı ve anjiyoödem neden olur.^{13,22} Hastaların dörtte birinde hastalık spontan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar ve dolayısıyla bunlarda aile öyküsü olmaz.²² Yine Karagöl ve ark.nın çocuklarda izole anjiyoödem çalışmasında, yaklaşık bir buçuk yıllık dönemde çocuk allerji kliniğine ilk kez başvuran 5918 olgu içinde 95 hastada izole anjiyoödem tanısı konulmuş ancak HAÖ tip I-II tespit edilmemiştir. Bunun nedeni HAÖ'nün 10.000-50.000 olguda bir görülmesi ve Karagöl ve ark.nın çalışmasında daha az hasta taranmış olmasıdır.^{11,22}

Semptomların başlangıç yaşı değişkendir, ancak hastaların çoğunda semptomlar çocukluk ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. Ancak ataklar yaşamın ilk yı-

lında ortaya çıkacak kadar da erken görülebilir.³³ Far-
kas'ın çalışmasında, 49 HAÖ'lü çocuk hastanın ortanca
ilk atak yaşı 6.6 iken, Danimarka, Almanya ve İs-
panya'dan bildirilen serilerde ise ortanca ilk atak yaşı
9.5-12.6 arasında değişmektedir.³⁴⁻³⁷ Ancak ülkemizde sa-
dece HAÖ'lü çocuk hastaların değerlendirildiği bir ça-
lışma bulunmamaktadır.

Klinik olarak çocuklarda çoğunlukla ekstremiteler,
yüz, orofarenks, larinks ve genital bölgede anjiyoödem
ortaya çıkar. Tekrarlayıcı kolik tarzında karın ağrısı
HAÖ'lü çocuk hastaların %40-80'inde görülür. Hastala-
rın çoğunda yorgunluk, kas ağrısı, bulantı, karın ağrısı
gibi prodromal semptomlar görülür.^{33,38} Hastaların yarı-
sından fazlasında eritema marjinalum olarak adlandırıl-
an harita benzeri kaşıntısız deri döküntüsü görülür.³⁸
Çocuklarda atakları sırasıyla lokal travma, stres, üst so-
lunum yolu enfeksiyonları ve menstrüasyon tetikler.³⁸
Dişle ilgili girişimler çocuklar için spesifik bir tetikleyi-
cidir.³³

Atak sıklığı, şiddeti ve süresi hastalarda oldukça de-
ğişken olmakla birlikte, çocuklardaki ataklar erişkinlere
göre daha seyrek ve daha hafiftir. Ancak çocuklar larinks
ödemine bağlı obstrüksiyona daha yatkındır.³⁸ Semp-
tomların erken başlaması ve sık olması hastalığın eriş-
kinlikte ağır seyredeceğinin göstergesidir. Ergenlik
döneminde ise her iki cinsten de atak sayısı ve şiddeti
artar. Bu durum kızlarda östrojen artışıyla ilişkilendiril-
irken, erkeklerde net değildir. Ergenlik dönemindeki
atakların dağılımı ise erişkinlikteki gibidir.^{33,38}

Tüm HAÖ hastalarında C1 inhibitör fonksiyonu
düşükken, tip II'de antijenik düzey normaldir. Hasta-
lıktan şüphelenildiğinde bunun laboratuvar testleriyle
kanıtlanması gerekir.²² Tanı ve ayırıcı tanı için kullanı-
lacak kompleman düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.²²
Nadir görülmesine rağmen ölümcül sonuçlara neden
olabileceğinden izole anjiyoödemle başvuran her çocuk
hastada HAÖ akla getirilmeli, aile öyküsü ayrıntılı sor-
gulanmalı, aile öyküsü olmasa bile serum C4 değeri ça-
lışılmalıdır.

C1 İNHİBİTÖRÜ NORMAL HEREDİTER ANJİYOÖDEM

Hereditör anjiyoödem bu tipi 2000 yılında ilk kez ta-
nımlandığında yeni HAÖ, HAÖ tip III, östrojen bağımlı
HAÖ şeklinde farklı isimler kullanılmıştır. Günümüzde
ise C1 inhibitör fonksiyonu normal HAÖ olarak adlan-
dırılmaktadır. Hastaların az bir kısmında koagülasyon
faktörü XII geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Diğer-
leri, genetik mutasyonu tanımlanamamış C1 inhibitörü
normal HAÖ olarak adlandırılmaktadır.^{15,22} Her iki alt ti-

pinde de anjiyoödem, klasik C1 inhibitör eksikliğinde ol-
duğu gibi bradikinin yolağıyla olmaktadır.¹⁴

Hastalık klasik HAÖ'nün aksine genellikle eriş-
kinlikte başlarken, hastaların sadece %8'inde ilk atak,
ilk 10 yaş içinde ortaya çıkar.³⁹ Klinik olarak klasik
HAÖ'ye benzemekle birlikte, az ama tanı açısından yol
gösterici olan önemli farklılıkları vardır. Etkilenmiş ai-
lelerde farklı kuşaklarda ortaya çıkan anjiyoödem atak-
ları görülür.¹⁴ Neredeyse tamamında deride, özellikle
de yüzde anjiyoödem görülürken, abdominal ataklar
hastaların yarısında görülür. Yine hastaların yarıya ya-
kınında dilde anjiyoödem, daha azında da larinks ödemi
ortaya çıkar. Atak sıklığı etkilenmiş bireylerde de-
ğişken olup, asemptomatik taşıyıcılar söz konusudur.
Travma, östrojen maruziyeti (hamilelik ya da östrojen
kullanımı), dişle ilgili girişimler ve soğuk atakları tetik-
leyebilir.⁴⁰

Kesin tanı koymak için net bir laboratuvar para-
metresi olmamakla birlikte, tanı için kullanılan kriterler
vardır:

1. Ürtiker olmaksızın ya da anjiyoödemle sebep ola-
bilecek bir ilaç kullanımı olmaksızın tekrarlayan anji-
yoödem.

2. Normal ya da normale yakın C4, C1 inhibitör dü-
zeyi ve fonksiyonunun gösterilmesi.

3. Hastalıkla ilgili tanımlanmış faktör XII mutasyo-
nunun gösterilmesi ya da pozitif aile öyküsü varlığında,
kronik yüksek doz antihistaminik tedavisine yanıtızsızlık
(setirizin 40 mg/kg/gün ya da eşdeğerinin en az bir ay
kullanımına rağmen ≥ 3 atak varlığı).¹⁴

Burada kritik nokta, bu kriterler eşliğinde bir dış-
lama tanısı olan idiyopatik anjiyoödemle ayırımının iyi
yapılmasıdır.

ANJİYOÖDEME BENZER DURUMLAR

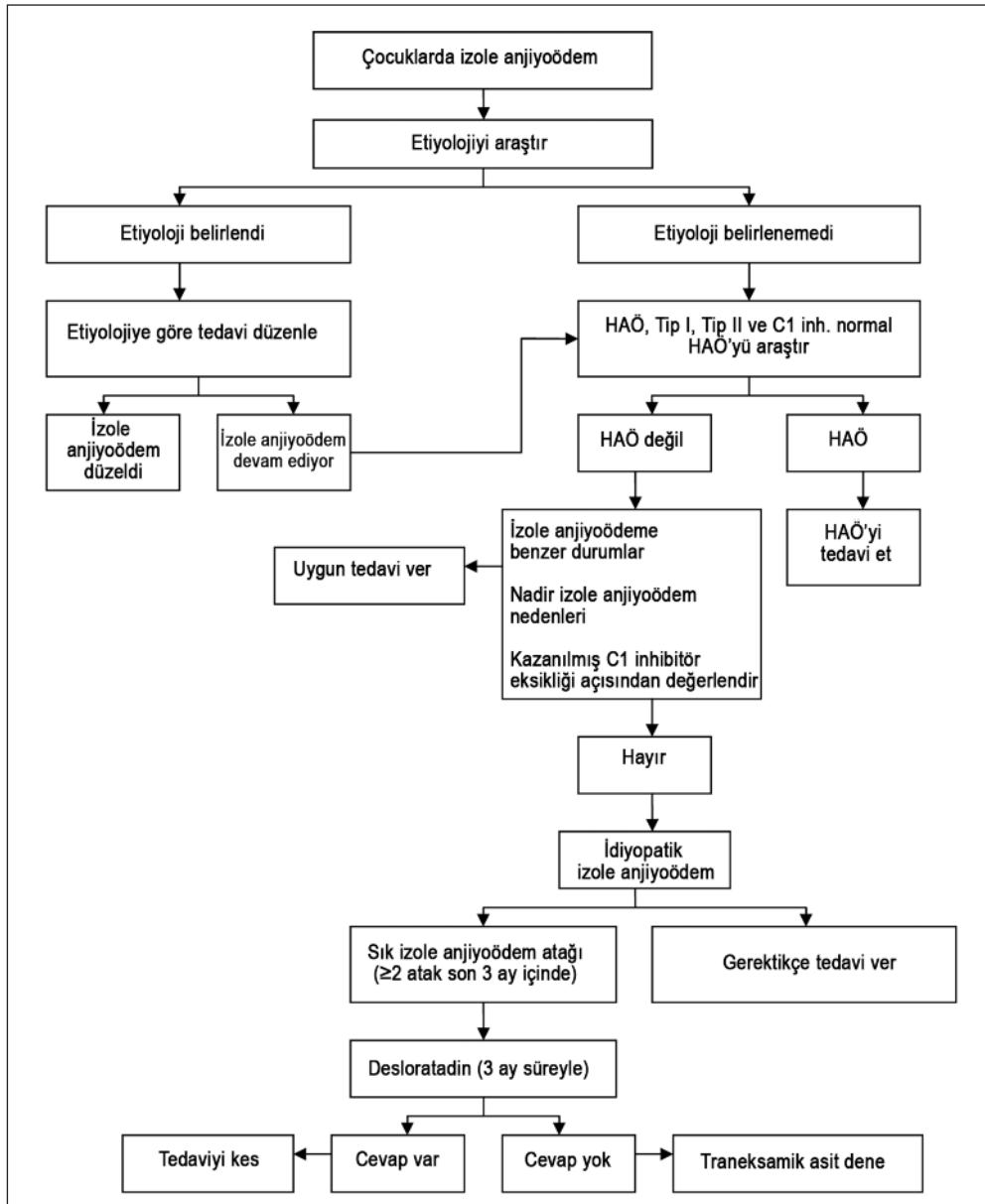
Bazı hastalıkların cilt tutulumu ya da ortaya çıkan cilt
reaksiyonları, anjiyoödemle benzer şekilde görülebilir ve
ayırıcı tanıda akılda tutulmaları gerekir. Çoğu oldukça
nadir görülmektedir ve genellikle antihistaminik ya da
sistemik steroid kullanımıyla düzelmez.^{13,23} Anjiyoödem
benzeri cilt bulgusu olan bu hastalık ya da lezyonların
listesi Tablo 3'te verilmiştir.^{13,41}

TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

İzole anjiyoödemle başvuran çocuk olgularda tanı ve te-
davi için başlangıç noktası, ayrıntılı öykü ve fizik mua-
yenedir. Bu aşamada öykü ve fizik muayene ile ürtikerin

TABLO 3: Anjiyoödem benzer durumlar.

Fasiyal selülit	Vena kava süperior sendromu
Tiroid hastalığına bağlı orbitopati	Bilefaroşalazis (Ascher sendromu)
Sistemik amiloidoz	Hipoproteinemiye bağlı ödem
Eozinofilik fasiitis (Schulman sendromu)	Crohn hastalığı
Akut idiyopatik skrotal ödem	Yanık / travma
Tümör nekroz faktör ilişkili periyodik sendrom	Kontakt dermatit
Weber-Christian hastalığı	Wells sendromu
Melkersson-Rosenthal sendromu	Loa loa hastalığı, trişinozis
Sarkoidoz	Dermatomyozit
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit	Cheilitis glandularis



ŞEKİL 2: Çocuklarda izole anjiyoödemde tanı ve tedavi yaklaşımı.

HAÖ: Hereditör anjiyoödem; inh.: İnhibitör.

TABLO 4: Çocuklarda izole anjiyoödemde tedavi.

Hereditör anjiyoödem	
Akut atak	C1 inhibitör konsantresi (Temin edilemezse taze donmuş plazma)
Kısa dönem profilaksi	C1 inhibitör konsantresi
Uzun dönem profilaksi	C1 inhibitör konsantresi (Temin edilemezse traneksamik asit)
Alerjik anjiyoödem	
Gıda/ilaç alerjisi	Gıda/ilaç eliminasyonu
Lateks hipersensitivitesi	Lateks eliminasyonu± immünoterapi
Alerjik rinokonjunktivit	Antihistaminik±nazal kortikosteroid±topikal antihistaminik±immünoterapi
Böcek ısırığı	Antihistaminik
Enfeksiyon ilişkili	Antimikrobiyal tedavi
İdiyopatik anjiyoödem	
Histaminerjik	Antihistaminik
Non-histaminerjik	Traneksamik asit
NSAİ ilişkili anjiyoödem	NSAİ eliminasyonu
ACE-İ ilişkili anjiyoödem	ACE-İ kesilmesi
Kazanılmış C1 inhibitör eksikliği	Altta yatan hastalığın tedavisi, antifibrinolitik ilaçlar

NSAİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar; ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

eşlik edip etmediği netleştirilmelidir. İzole anjiyoödem nedeniyle başvuran her hastaya standart tanısal yaklaşım uygulanmalıdır (Şekil 2).¹¹ Buna göre her hastada laboratuvar aşamasında rutin olarak tam kan sayımı, sedimantasyon, tam idrar tetkiki, serum C3, C4 düzeyleri, tiroid oto antikorlarından (anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobülin antikor) oluşan basit tarama tetkikleri yapılabilir. Daha sonra öykü, fizik muayene ve bazal tetkikleri doğrultusunda, gerekli görülen hastalarda şüpheli ilaç /gıdalara yönelik deri testleri ve/veya oral provokasyon testleri, aeroallerjenlere yönelik deri testleri, boğaz/idrar kültürü, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisinden oluşan ileri laboratuvar tetkikleri planlanabilir. İzole anjiyoödemli çocuk olgularda C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu ise aşağıdaki durumlarda çalışılmalıdır:

1. Serum C4 değeri düşükse.
2. Ailede izole anjiyoödem öyküsü varsa (C4 değeri normal olanlar da dâhil).
3. C4 değeri normal ancak başvurusunda son üç ay içinde ≥ 2 anjiyoödem atağı tarifliyse.

4. Bütün değerlendirmelere rağmen etiyoloji tespit edilemiyorsa.

Çocuklarda izole anjiyoödem tedavisi etiyolojiye göre yapılır (Tablo 4). Bu noktada larinks ödeme bağlı ani ölüm olabileceği için HAÖ'de tedavi diğer anjiyoödem nedenlerine göre çok daha hayattır. Ülkemizde HAÖ tedavisine yönelik bulunan tek C1 inhibitör konsantresi Cetor®'dur. Ayrıca akut abdominal ataklarda ağrı için narkotik analjezikler, bulantı ve kusma için anti-emetikler ve yoğun hidrasyon yapılabilir.²² Akut atakta adrenalin, antihistaminik ve kortikosteroid kullanımı etkisizdir.²² Çocuklarda HAÖ'nün uzun dönem profilaksisinde erişkin olgularda kullanılabilen atenuer androjenler; büyüme geriliği, davranış değişiklikleri, hirsutizm, akne gibi yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir.⁴²

Ayrıca günümüzde C1 inhibitörü normal HAÖ tedavisinde kullanılabilen ilaçların etkinliğini değerlendiren prospektif, açık uçlu bir erişkin/çocuk çalışması bulunmamaktadır. Klasik HAÖ'de kullanılan ilaçların başarıyla C1 inhibitörü normal HAÖ'de de kullanılabilirliği belirtilmiştir.¹⁴

KAYNAKLAR

- Bernstein JA. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(6):408-12.
- Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, Hide M. [National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan.] *Arerugi* 2011;60(1):26-32.
- Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2012;92(5):475-9.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
- Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(12):836-41.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):631-50.
- Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(3):170-5.
- Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema-assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012;132(21):2391-5.
- Lin RY, Shah SN. Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):185-92.
- Mathias RC, Jayaseelan E, Augustine M. Spectrum of pediatric dermatological emergencies at a tertiary care hospital in India: a descriptive study. *Int J Dermatol* 2013;52(1):27-31.
- Ertöy Karagöl HI, Yılmaz O, Bakirtas A, Topal E, Demirsoy MS, Turktaş I. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(7):685-90.
- Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34(2):250-9.
- Grigoriadou S, Longhurst HJ. An approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2009;155(3):367-77.
- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 2012;33 Suppl 1:S145-56.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.
- Furie M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol* 2011;38(4):310-20.
- Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(4):739-51.
- Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2009;30(1):11-6.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostini A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999;106(6):650-4.
- Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(5):571-86.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3(3):311-7.
- Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1491-3.
- Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(4):603-13.
- Yılmaz O, Ertöy Karagöl IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68(12):1555-61.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32.
- Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012;61(4):545-57.
- El Koraichi A, Tadili J, Benjelloun MY, Benafitou R, El Kharraz H, Lahlou J, et al. Enalapril-induced angioedema in a 2-year-old infant: case report. *Cardiovasc Toxicol* 2011;11(4):382-4.
- Hom KA, Hirsch R, Elluru RG. Antihypertensive drug-induced angioedema causing upper airway obstruction in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(1):14-9.
- Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(6):395-402.
- Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009;145(3):271-85.
- Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197(4):321-5.
- Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993;23(7):571-80.
- MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2013. doi: 10.1111/pai.12168. [Epub ahead of print]
- Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;28(6):118.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1153-8.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):498-503.
- Caballero T. Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(1):45-53.
- Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120(11):987-92.
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(1):129-34.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):373-88.
- Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012;171(9):1339-48.

Ender Görülen Anjiyoödem Tabloları ve Anjiyoödemle Karışabilen Diğer Durumlar

Rarely Seen Angioedema Syndromes and Other Conditions Mimicking Angioedema

M. Oktay TAŞKAPAN^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar AD, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence: M. Oktay TAŞKAPAN
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul, TÜRKİYE
oktaytaskapan@hotmail.com

ÖZET Anjiyoödem, sitokinlerce yönlendirildiği düşünülen ve ender görülen bazı sendromların bir bulgusu olabilir. Üstelik, çoğu olguda kolayca tanınması da, deri ve mukoza şişlikleriyle kendini gösteren bazı hastalıklar anjiyoödem taklit edebilir. Bu yazıda, sitokinlerce yönlendirilen anjiyoödem sendromlarının yanı sıra; orofasiyal granülomatosis, Morbihan hastalığı, allerjik kontakt dermatit ve vena kava superior sendromu gibi anjiyoödem benzeri bulgularla (psödoanjiyoödem) ortaya çıkan klinik antiteler, son bilimsel verilerin ışığında gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem; ayırıcı tanı

ABSTRACT Angioedema may be a manifestation of some rarely seen syndromes which are thought to be cytokine-mediated. Moreover, even if it is easily recognized in most cases, some diseases characterized by swollen skin or mucosae may mimic angioedema. In this article, cytokine-mediated angioedema syndromes and conditions such as orofacial granulomatosis, Morbihan's disease, allergic contact dermatitis and vena cava superior syndrome which present with angioedema-like findings (pseudoangioedema) will be reviewed in the light of the recent scientific data.

Key Words: Angioedema; differential diagnosis

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2014;7(2):60-6

Bilindiği gibi anjiyoödem; hereditör ve edinsel formları olan, deri ve mukozaların derin tabakalarını tutan, genellikle hızlı gelişen, kalıcı olmayan, gergin ve bazen ağrılı lokalize şişliklerle kendini gösteren bir klinik bulgudur.¹ Kaşıntısız, basmakla gode bırakmayan, deri renginde ya da hafif eritemli bu şişlikler; tipik öykü ve klinik muayene bulguları eşliğinde çoğu kez kolayca tanınır. Ancak bazen, anjiyoödem benzeri klinik tablolarla karşılaşılmakta ve zaman zaman tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Psödoanjiyoödem olarak da adlandırılan ve fasiyal selülit, venöz obstrüksiyonlara dek pek çok hastalıkta görülebilen bu tablolar; şişmelerin birkaç günden uzun sürdüğü ve tedavilere yanıtız tüm olgularda düşünülmelidir. Bu yazıda, öncelikle, oldukça ender görülen ve sitokinlerle bağlantılı anjiyoödem tabloları olarak tanımlanan dört hastalık [Eozinofilinin eşlik ettiği epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu), eozinofilinin eşlik ettiği non-epizodik anjiyoödem, Clarkson sendromu ve NERDS (Nodules, Eosinophilia, Rheumatism, Dermatitis, Swelling) sendromu] üzerinde duracağız. Bu arada, bazı sitokinlerin hastalık tedavilerinde kullanımı sırasında da anjiyoödem geliştiğine ilişkin yayınlar olduğu vurgulanmalıdır. Gerçekten de, metastatik melanom ve metastatik renal hücreli

karsinom tedavisinde kullanılan insan kaynaklı rekombinant interlökin (IL)-2'nin (aldesleukin) ve ayrıca IFN- α 'nın anjiyoödemle neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁻³

SİTOKİNLERLE BAĞLANTILI ANJİYOÖDEM TABLOLARI

EOZİNOFİLİNİN EŞLİK ETTİĞİ EPİZODİK ANJİYOÖDEM (GLEICH SENDROMU)

1984 yılında G.J.Gleich tarafından tanımlanmış bu sendrom; rekürren periferik anjiyoödem ve hipereozinofiliye eşlik edebilen IgE ve/veya IgM yüksekliği, ateş, kilo artışı, pruritus ve ürtikerle kendini gösterir.¹⁻³ Birkaç hafta ile birkaç aylık aralarla yineleyen ve yine birkaç ay süren ataklar arasında hastalarda herhangi bir semptom bulunmaz. Kan eozinofil düzeyleri hastalık aktivitesiyle koşutluk gösterir. Organ yıkımına neden olmaması ve daha benign gidişle hipereozinofilik sendromdan ayrılır. Hastalığın, IL-5 ve IL-6 gibi, eozinofilleri uyaran ve inflamasyonu tetikleyen, sitokinlerin düzeylerindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Klinik tablo düşük doz kortikosteroidlere iyi yanıt verir. Dirençli olgularda IFN- α ve IL-5 antagonistleri kullanılabilir.¹⁻⁴

EOZİNOFİLİNİN EŞLİK ETTİĞİ NON-EPİZODİK ANJİYOÖDEM

Bu hastalık ise ilk kez R.Chikama ve ark. tarafından 1998 yılında, genç Japon kadınlarda tanımlanmıştır.⁵ Patogenezi Gleich sendromuna benzeyen ve çok ender görülen bu klinik tabloda, yalnızca bir kez (özellikle alt ya da üst ekstremitelerde, bilateral) anjiyoödem atağı olur, birkaç ay sürer ve geriler. Ateş yüksekliği ve ürtiker görülmez. Bu hastalık da düşük doz kortikosteroid ve antihistaminlere iyi yanıt verir, spontan remisyonlar da görülebilir.^{2,6} Ancak, 2012 yılında, 34 yaşındaki bir erkek hastanın yüz, boyun, göğüs, karın ve kollarında, çok hızlı ilerleyen yaygın ödemle ortaya çıkan bir eozinofilili non-epizodik anjiyoödem olgusunun bildirilmiş olması, bu klinik antitenin her zaman benign gidiş göstermeyebileceğini ortaya koymaktadır.⁶

CLARKSON SENDROMU

İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu olarak da bilinen ve çok ender görülen bu hastalıkta, plazmanın hızla damar dışına çıkmasıyla, akut ya da kronik yaygın bir ödem gelişir. Şiddeti ve süresi değişken olan, susuzluk duyumu, kas güçsüzlüğü, karın ağrısı, bulantı ve kusmayla kendini gösteren bu ataklar; hipotansiyondan hemokonsantrasyona, renal yetmezliğe, pulmoner ödeme ve hipovolemik şoka dek giden bulgularla ilerleyebilir.

Damar geçirgenliğinin artışıyla, IL-2 ve C3 düzeylerindeki yükselmenin yanı sıra, adezyon molekülleri ve 5-lipooksijenaz yolağının da rol oynayabileceği öne sürülmektedir.³ Albümin düzeyindeki düşmenin, rabdomiyoliz gelişimiyle orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda herediter anjiyoödemle yanı sıra; polisitemia vera, Gleich sendromu, karsinoid sendrom, sepsis, kronik kalp yetmezliği, toksik şok sendromu gibi tablolar da akla gelmelidir. Genellikle 30-50 yaşları arasında görülen ve olguların %80'inden fazlasında IgG monoklonal paraproteinemiyle birlikte olan [ancak multipl myeloma dönme oranının, [monoklonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)]'takine benzer düzeyde olduğu] bu hastalıkta plazma genişleticiler ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak, profilakside hâlen etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir tedavi ajanı bulunmamaktadır.^{2,3,7}

NERDS (NODULES, EOSINOPHILIA, RHEUMATISM, DERMATITIS, SWELLING) SENDROMU

Ender görülen bu hastalık, eozinofili ve ödemle gidiş gösteren tüm olgularda akla gelmeli ve anjiyoödemle ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ekstensör tendonların tenosinoviyumundan kaynaklanan artiküler nodüller, komşu kas ve eklemlerde ağrının yanı sıra, el ya da ayaklarda epizodik ödeme yol açmaktadır. Bazen ürtiker, dermografik ürtiker ya da yaygın pruritik bir dermatitin görülebildiği, serum IgE düzeylerinin yükseldiği ve genelde benign seyirli olan bu hastalıkta; histopatolojik olarak yaygın eozinofil ve majör bazik protein depolanması, nonspesifik vaskülit ve nekrotizan granülomlar gözlenir.^{2,3,8}

ANJİYOÖDEMLE KARIŞABİLEN DİĞER DURUMLAR

Anjiyoödemle karışabilen klinik tablolar aşağıda sıralanmıştır:^{1-4,9,10}

1. Allerjik kontakt dermatit.
2. Orofasiyal ödemin eşlik ettiği hastalıklar: Orofasiyal granülo-matozis, Crohn hastalığı, sarkoidozis, glan-düler keylitis.
3. Morbihan hastalığı.
4. Vena kava superior sendromu.
5. Blefaroşalazi ve Ascher sendromu.
6. Enfeksiyonlar ve infestasyonlar.
7. Konnektif doku hastalıkları: Sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozitis.

8. Tiroid hastalıkları.
9. Pannikülit, vaskülit ve infiltratif hastalıklar.
10. Anjiyoödemle karışabilen diğer klinik tablolar.

ALLERJİK KONTAKT DERMATİT

Kontakt allerjenlere bağlı olarak gelişen geç tip aşırı duyarlılık, yüz ve periorbital bölgede anjiyoödemle çok benzeren bir klinik tablo oluşturabilir. Allerjik kontakt dermatit; anjiyoödem, lenfödem ve blefaroşalaziyle birlikte, periorbital ödemi olan bir hastada öncelikle düşünlmesi gereken dermatolojik antiteler arasında yer almaktadır.¹¹ Zehirli sarmaşık temasıyla gelişen rhus dermatiti, özellikle çocuklarda tek gözde lokalize ödemle kendini gösterir. Allerjik kontakt dermatit, özellikle yüz ve göz kapağı tutulumlarında, akut gelişen bir ödem, kızarıklık ve kaşıntıyla ortaya çıkar.^{3,11} Bazen erken evrede yalnızca ödem olur, daha sonra kızarıklık, kaşıntı ve vezikülasyon gelişir. Göz kapaklarında ve periorbital bölgede ortaya çıkan ve anjiyoödemle karışan allerjik kontakt dermatit tablolarında en önemli etkenlerden bir diğeri, parafenilendiamin içeren saç boyalarıdır. Saç ya da kirpiklerin boyanmasını izleyen saatler içinde, öncelikle akut ödem gelişir.^{12,13} Dikkatli bir klinik muayeneyle ödemin yanı sıra, saçlı deri ya da kaşlarda vezikülasyon ve eritem saptanır. Klinik tablo geriledikten sonra yama testi yapılarak kesin tanıya ulaşılabilir.

OROFASİYAL ÖDEMİN EŞLİK ETTİĞİ HASTALIKLAR (OROFASİYAL GRANÜLOMATOZİS, CROHN HASTALIĞI, SARKOİDOZİS, GLANDÜLER KEYLİTİS)

Oral ve maksillofasial bölgelerdeki yumuşak dokuların şişmesiyle kendini gösteren orofasial granülomatozis; sistemik Crohn hastalığı ya da sarkoidozis tanıları dışlandıktan sonra gündeme gelen, histolojisinde nonkazeifiye, granülomatöz bir inflamasyonun var olduğu ender görülen bir klinik tablodur.^{9,14} Etiyolojisinde enfeksiyondan genetik yatkınlığa ve besin katkı maddelerine bağlı kontakt allerjilere dek pek çok etmenin suçlandığı, ancak nedeni tam olarak belirlenememiş olan bu hastalıkta tipik klinik tablo, önce palpasyonda yumuşak, daha sonra fibroze bağlı olarak sert ve zamanla kalıcı nitelik kazanan; üst, alt ya da her iki dudağı birden tutabilen rekürren ödemdir (granülomatöz keylitis). Oral ülserler, mukozal şişlikler, jinjival büyümeler, perioral/periorbital ödem (ve eritem), dilde fissürler, fasial sinir paralizi ve servikal lenfadenopati bulguları da her olguda değişen derecelerde ortaya çıkabilir ve tanıda zorluklar yaratır.^{9,14,15} Labial genişleme (granülomatöz keylitis), fissürlü (skrotal) dil ve yine fasial sinirin ana

gövdesi boyunca gelişen granülomatöz reaksiyona bağlı paralizi, Melkersson-Rosenthal sendromu olarak bilinmekte ve çoğu kaynakta orofasial granülomatozisin bir formu olarak sınıflandırılmaktadır. 1928 yılında Melkersson, rekürren fasial paralizinin eşlik ettiği labial ödemi tanımlamış, 1930 yılında ise Rosenthal, bu tabloda genetik yatkınlığın önemini ortaya koyarak, skrotal dil varlığını belirlemiştir. Ancak bu üç temel bulgu, olguların yalnızca dörtte birinde gözlenir. Miescher keyliti diye bilinen ve bazı araştırmacılarca Melkersson-Rosenthal sendromunun monosemptomatik formu olarak bilinen hastalıkta ise, kronik granülomatöz değişiklikler dudağa sınırlıdır.¹⁵ 2012 yılında ise, izole göz kapağı ödemiyle kendini gösteren beş olgulu bir Melkersson-Rosenthal sendromu serisi sunulmuştur.¹⁶ Melkersson-Rosenthal sendromunda, üst dudak, alt dudak ya da daha ender olarak yanaklarda gelişen difüz, nodüler şişlikler ilk bulgudur. Olguların %75'inde dudakta, %50'sinde ise yüzde şişlik olur. Göz kapakları, alın ve saçlı deri tutulumu çok ender görülür. Ataklara bazen ateş, baş ağrısı, hatta hafif görme bozuklukları gibi semptomlar eşlik edebilir. İlk atakta gelişen ödem saatler ya da günler içinde gerilerken, rekürren ataklar sonrasında şişlikler daha az gerileme eğilimi gösterir ve zamanla sert lastik kıvamı kazanıp kalıcılışmaya başlar. Olguların %20-40'ında gözlemlenen, kimi zaman doğumsal olan (tat yitimi ve azalmış tükürük bezi sekresyonunun bazen eşlik edebildiği) skrotal dil ve yine hastaların %30'unda ödem ataklarını izleyen aylar ya da yıllar içinde gelişen fasial paralizi bulguları olmaksızın, özellikle hastalığın erken dönemlerinde, anjiyoödem ataklarıyla ayırıcı tanıya gidilebilmesi zor ya da olanaksızdır.¹⁵

Orofasial granülomatozisin, Crohn hastalığı ve sarkoidozdan da ayırıcı tanısının yapılması gerekir.⁹ Ağız ve dudakları tutan Crohn hastalığı da, lenfödemle eşlik ettiği, granülomatöz şişliklerle ortaya çıkabilir. Bukkal müköz membranlarda kaldırım taşı görünümünde kalınlaşma tipiktir. Sarkoidozda gelişebilen granülomatöz keylitis ve (ender de olsa karşılaşılabilen) parotis bezi tutulumu anjiyoödemle karışabilir.^{1,3,9} Granülomatöz keyliti, sarkoidozis ve Crohn hastalığından yalnızca histopatolojik bulgularla ayırt etmek çoğu kez olanaksızdır. Bu nedenle lezyonel biyopsinin yanı sıra, kan testleri, radyolojik ve endoskopik incelemelerle ayırıcı tanıya gidilir. Sonuçta anjiyoödem, kalıcı olmaması ve diğer oral bulguların bulunmamasıyla orofasial granülomatozis ve orofasial ödemin eşlik ettiği hastalıklardan ayrılır. Yine de bu hastalıkların çoğunun yavaş gelişim göstermesi ve klinik gidişlerindeki dalgalanmalar, orofasial ödem-anjiyoödem ayırımında zaman zaman zorluklara yol açabilmektedir.

Bu grupta anjiyoödemle karışabilecek bir diğer hastalık, dudaklardaki minör tükürük bezleri ve kanallarının kronik inflamasyonuyla kendini gösteren glandüler keylitistir. Gözlemlenen klinik bulgular; minör tükürük bezlerindeki ödemden kaynaklanan makrokeylitis ve (özellikle alt dudakta) vermilyon bölgesinde gözlemlenen, kırmızımsı, dilate tükürük bezi kanal ağızlarıdır. Dudak elle sıkıldığında bu kanal ağızlarından, yoğun, mukoid (ender olarak pürülan) bir salgı çıkar. Viskozitesi yoğun olan tükürük vermilyona yapışarak hastaları çok rahatsız eder. Dikkatli bir palpasyonla, sertleşmiş olan dudakta hububat tanesi ya da çakıtaşı varmış gibi bir duyum alınır. Hastalık, anjiyoödemle aynı sıra, multipl mukosel, kronik sialadenit, sialolitiazis, aktinik keylitis, granümatöz keylitis ve tükürük bezinin benign/malign tümörleriyle karışabilir. Histopatolojik olarak tükürük bezi kanallarında genişleme, kanal lümenlerinde mukus birikimi, tükürük bezi fibrozisi, kronik sialadenit, onkositik ve müköz metaplazi gözlenir. Ancak bu bulgular spesifik değildir ve tanıda klinikopatolojik korelasyon büyük önem taşır. Otozomal dominant kalıtım gösteren hastalık, kronik aktinik hasarla belirginleşir ve skuamoz hücreli karsinom gelişimine yatkınlık söz konusudur.¹⁷⁻¹⁹ Simonsen ve ark. tarafından, 17'si erkek 22 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların üçünde yüzeyel invaziv ve in-situ skuamoz hücreli karsinom belirlenmiştir.¹⁹ 1950-2010 yılları arasında yayımlanan 77 olgunun gözden geçirildiği diğer bir analizde ise, hastalığın erkeklerde yaklaşık üç kat daha sık görüldüğü, %70,2 oranında alt dudaklı tuttuğu ve üç olguda skuamoz hücreli karsinom ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır.¹⁸ Hastalığın tedavisi güçtür; güneşten korunma, topikal/ intralezyonel steroidler, oral antibiyotikler kullanılabilir, cerrahi girişimler (vermilyonektomi) uygulanabilir.¹⁹

MORBIHAN HASTALIĞI

İlk kez 1957 yılında tanımlanan ve Morbus Morbihan olarak da bilinen bu hastalık, yüzün orta ve üst bölümlerinde kronik, rekürren eritem ve ödemle başlayıp, daha sonra kalıcı şişlik ve fibrotik endurasyon gelişimiyle kendini gösterir.²⁰ Ağır olgularda; alın, glabella ve göz kapaklarındaki (gode bırakmayan) ödem nedeniyle hastalar gözlerini tam olarak açamazlar.^{10,20} Hastalık özellikle beyaz ırkta, açık tenlilerde; hem erkek hem de kadınlarda erişkin dönemde görülür ve bazen anjiyoödemden ayrılması çok zordur. Morbus Morbihan'ın etiolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Akne ya da rozaseanın bir klinik varyantı, ya da bu hastalıkların komplikasyonu olduğunun belirten araştırmacılar vardır.²¹ Ancak, eritem ve telanjektazi gibi temel rozasea semptomları olmaksızın da Morbus Morbihan gelişebilir.

Kutanöz kan akımında lokal disregülasyon ve bozulmuş lenfatik drenaj hastalığa yatkınlık oluşturur. Wohlrab ve ark., Morbus Morbihan'lı olgularda kozmetiklere karşı gelişen immünolojik kontakt ürtikerin oluşturduğu rekürren subklinik inflamasyonun, kutanöz lenfatik sistemdeki yetersizliği arttırdığını belirtmişlerdir.²⁰ Dermal ödem, mast hücrelerinin de eşlik ettiği, perivasküler/periadneksal lenfositik infiltrat ve lenf damarlarında dilatasyon bulgularının gözlemlendiği histopatolojik tablo nonspesifiktir.^{10,20} Ancak, yine de (bu bölgede benzer klinik semptomlara yol açabilecek hastalıklarla ayırıcı tanı yapabilmek açısından) hastalardan deri biyopsisi alınması uygun olacaktır. Anjiyoödemle ayırıcı tanısında da düşünülmesi gereken ve yüzde ödemle kendini gösterebilen; enfeksiyöz (erizipel, lepra vb.), inflamatuvar (allerjik kontakt dermatit, kontakt ürtiker, dermatomiyozitis, sistemik lupus eritematozis, sarkoidozis, Melkersson-Rosenthal sendromu vb.) ve neoplastik (anjiosarkom, lenfosarkom, lenfomalar vb.) hastalıkların yanı sıra, mikşödem, vena kava superior sendromu ve silikon granülomları gibi klinik tablolar da, Morbus Morbihan ön tanısıyla izlenen tüm hastalarda akılda tutulmalıdır.¹⁰ Hastalığın tedavisi oldukça güçtür; talidomid, klofazimin, tetrasiklinler ve sistemik kortikosteroidler kullanılmış ancak çok etkili bulunmamışlardır. Hâlen en etkin tedavi ajanı oral isotretinoin gibi görünmektedir. Bazı araştırmacılar, oral isotretinoine ketotifen eklenmesinin tedavi etkinliğini arttırdığını belirtmektedirler.^{10,21,22}

VENA KAVA SUPERİOR SENDROMU (VKSS)

Vena kava superior sendromu, adı geçen venede kan akımının obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen ve acil girişim gerektiren, ağır bir klinik tablodur. Hastalık erken dönemlerinde asemptomatik olabilir, tıkanıklık arttıkça önce dispne, daha sonra ise yüzde şişme, baş ağrısı, öksürük, disfaji, ortopne, ses kısıklığı, bulantı gibi semptomlar ortaya çıkar. Özellikle göz kapakları ve dudaklarda gelişen (ve bazen unilateral olabilen) şişlikler, anjiyoödemle karışabilir. Olguların yaklaşık %70'inde altta yatan bir akciğer kanseri (adenokarsinom) varlığı söz konusudur. Ya tümör kitlesinin doğrudan vena baskısı, ya da (intravasküler trombozun eşlik ettiği) ven duvarının neoplastik invazyonu sonucu semptomlar gelişir. Tanı çoğu kez klinik bulgularla konur. Akciğer grafisi, tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme de tanıda yardımcıdır. Hem obstrüksiyonun etiolojisini ortaya koyabilmek, hem de cerrahi tedaviye karar verebilmek açısından en değerli inceleme ise invaziv kontrastlı venografidir.^{1,4,23}

BLEFAROŞALAZİ VE ASCHER SENDROMU

Blefaroşalazi, göz kapağı derisine sınırlı, primer bilateral ödemle başlayıp, göz kapaklarında ince kıvrım ve kırışıklıklara, daha sonra ise sarkmalara neden olan, ilerleyici subkütan doku (elastik lif) kaybıyla giden ve oldukça ender görülen inflamatuvar, dejeneratif bir hastalıktır. Hastalık puberte evresinde, oldukça sinsi biçimde başlar ve yavaş yavaş ilerler. Ağrısız olan bu hastalık bazen unilateral olabilir ve alt göz kapaklarını da tutabilir. Literatürde herediter anjiyoödem sanılarak tedavi edilmeye çalışılan olgular vardır. Göz kapaklarındaki rekürren ödem, zaman içinde deride incelmeye, telanjiyektazi, kırmızımsı kahverengi bir renk değişimi, atrofi ve ptozis bulgularıyla ilerler. Sarkan göz kapakları palpebral fissürü daraltır ve görmeyi bozmaya başlar. Etiyolojisi bilinmeyen bu hastalıkta, olguların çoğu sporadiktir, ancak özellikle 10 yaşından önce başladığında, otozomal dominant geçiş yönünden araştırılmalıdır. Çok ender olarak renal agenezis, vertebra anormallikleri ya da konjenital kalp hastalıkları klinik tabloya eşlik edebilir. Ancak cerrahi yöntemlerle (blefaroplasti) tedavi edilebilen blefaroşalazi, özellikle ödem döneminde (yukarıda da belirtildiği gibi) anjiyoödemle karışabilir.²⁴

Ascher sendromu, çoğu idiyopatik olan, ancak otozomal dominant olarak da kalıtılabilen; yine çoğu kez gelişim anomalisine bağlı olarak genellikle üst dudakta kalıcı ödem (çift üst dudak görünümü), blefaroşalazi ve (olguların %10-50'sinde) nontoksik guatr ile kendini gösteren bir hastalıktır. Bazı olgularda dudak tutulumu granülomatöz keylitisi andırır. Anjiyoödemden ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir.^{25,26}

ENFEKSİYONLAR VE İNFESTASYONLAR

Bakteriyel kökenli fasiyal selülit, anjiyoödem tanısında düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Ağrı, ateş, yüzde eritem ve ödem tipik bulgulardır. Özellikle yüz bölgesini tutan herpes zoster enfeksiyonları öncesinde yine ödem gelişebilir. Çiğ ya da yeterince pişmemiş etlerdeki trışinella spiralisle ortaya çıkan trışinoziste de, miyalji, abdominal ağrı, kusma ve ishal gibi semptomların yanı sıra periorbital ödem gelişebilir. Ayrıca Amerikan tripanozomiyazisinde ve visseral larva migransta yine periorbital ödem görülebilir. Filariyaziste, ekstremitelerde lenfatik tıkanıklığa bağlı ödem gelişebilir. Ender olarak göz küresinde ödem de olabilir.²⁻⁴ Fasiyal demodisidozisin de, yüzdeki anjiyoödemden ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. Demodex folliculorum, sağlıklı bireylerin pilosebace ünitelerinde bulunan bir akardır. Bazen sayıca artarak yüzde papü-

lopüstüler lezyonların gelişimine yol açabilir. Literatürde tek taraflı palpebral ve periorbital ödemi olan ve uzun süre anjiyoödem yönünden araştırılan bir hastada Demodex folliculorum enfeksiyonu saptanmıştır.²⁷

KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

Sistemik lupus eritematozis, dermatomiyozitis, polimiyozit ve Sjögren sendromunda; özellikle yüz ve ellerde gelişen ödem, anjiyoödemle karışabilir. Sistemik lupus eritematozis ve dermatomiyozitiste fasiyal ve periorbital ödem daha belirgindir. Klinik muayenede, göz kapaklarında menekşe rengi bir eritem ve ödem, parmak eklemlerinin dorsal yüzlerinde eritemli, morumsu, düz papüler lezyonlar (Gottron papülleri), kas güçsüzlüğü gibi bulgular dermatomiyozitis için tipiktir.^{3,4}

TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalığında yavaş gelişen ve genellikle hipotiroidiyle bağlantılı olan periorbital ödem, anjiyoödemle benzer ve tiroid hormon desteğiyle düzelir. Ayrıca, şiddetli hipotiroidili olgularda yüzde gözlenen miksödem ve Graves hastalığının bir bulgusu olan pretibiyal miksödem; deride (histopatolojik olarak retiküler dermiste) musin birikimiyle kendini gösteren klinik tablolar olup, anjiyoödemle karışabilirler.^{3,4}

PANNİKÜLİT, VASKÜLİT VE İNfiltratİF HASTALIKLAR

Etiyolojisi bilinmeyen, sistemik tutulumun da gözlemediği lobüler bir pannikülit olan ve yüksek ateş, bulantı, kusma, abdominal ağrı gibi semptomların gözlemediği Weber-Christian hastalığında, çok ender de olsa periorbital ödem görülebilir ve anjiyoödemle ayırıcı tanı gerekebilir.^{3,28} Yüzde şişme, vaskülitik sendromların oldukça ender görülen bir bulgusudur. Bu konuda literatürde az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Yüzünde anjiyoödemle çok benzeyen şişlik, halsizlik ve periorbital purpuranın gözlemediği bir olguya mikst kriyoglobülinemi tanısı konulmuştur.²⁹ Özellikle yaşlı hastalarda görülen dev hücreli arteritte; baş ağrısı, saçlı deride duyarlılık ve görme bozuklukları gibi tipik bulgulardan önce fasiyal ödem görülebilmektedir.³⁰ Yine, sistemik amiloidozda gözlemlenen makroglossi, anjiyoödemle karışabilir. Ender görülen bir hastalık olan, deride kollajen ve glikozaminoglikan birikimiyle kendini gösteren sklerodödemde (Buschke hastalığı) gelişen periorbital ödem-kalıcı nitelikte olsa da-anjiyoödem ayırıcı tanısında düşünülmemelidir.³ Son olarak, çocuklarda eozinofilik fasitisin anjiyoödemle taklit edebileceği unutulmamalıdır. Hastalık bu yaş grubunda farklı bir

fenotip gösterir; erişkinlerde görülen tipik tutulumun aksine, yüz, el ve ayaklarda ağrısız şişlikler gelişebilir.³¹

ANJİYOÖDEMLE KARIŞABİLEN DİĞER KLİNİK TABLOLAR

Literatürde anjiyoödem ayrırtıcı tanısına girebilecek diğerk bazı ilginç olgu sunumları bulunmaktadır. Yüzünde, özellikle periorbiküler bölgelerde, üst ekstremitelerinde ve göğüs ön duvarında yaygın şişlikle başvuran 49 yaşında bir kadın hastada anjiyoödem düşünülerek adrenalin, kortikosteroid ve antihistamin uygulanmış; daha sonra ödem gerilememesi üzerine yapılan fizik muayenede palpasyonla tipik krepitasyon saptanmış ve subkütan amfizem tanısı konulmuştur. Hastanın üç ay önce akciğer kist hidatik operasyonu geçirdiği öğrenilmiş, göğüs grafisinde difüz subkütan hava saptanmış ve yapılan göğüs cerrahi konsültasyonunda sağ alt lob medial segmentteki eski kist hidatik kavitesinden hava kaçağı olduğu belirlenmiştir.³²

Akut hava yolu obstrüksiyonuyla gelerek anjiyoödem tanısı konulan (ve anamnezinde antikoagülan kullanımı öyküsü olan) bir diğerk hastada ise, klinik tablonun substernal guatr hematoma bağı kompresyondan kaynaklandığı anlaşılmıştır.³³ Çenesine 40 yıl önce kozmetik amaçla sıvı silikon uygulanan 65 yaşında bir kadın hastada, silikona bağı olarak yıllar sonra çenesinde, yanaklarında ve periorbital alanlarda, anjiyoödem taklit eden şişlikler gelişmiştir.³⁴ Dil şişmesi, dispne, göğüste sıkışma duyumuyla başvuran ve öncelikle laringeal ödem de eşlik ettiği anjiyoödem düşünülen bir başka olguda, spontan internal karotid arter diseksiyonu saptanmıştır.³⁵

Yüz, baş ve boyun bölgesini tutan yumuşak doku sarkomları, lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıklar da bazen anjiyoödem taklit edebilen şişliklerle ortaya çıkabilmektedir. Dudak ve göz kapaklarında yaygın ve şiddetli,

zaman zaman azalıp artan ödem, dispne ve ses kısıklığıyla başvuran bir hastada, sistemik anjiyodestruktif lenfoproliferatif bir hastalık olan (ve hem klinik hem de radyolojik olarak granülatöz polianjitisi taklit eden) lenfomatoid granülatozis saptanmıştır. Lenfomatoid granülatozis'te pulmoner tutulum tipiktir, ancak bu olgudaki gibi ekstrapulmoner alanlarda da hastalık görülebilmektedir.^{4,36}

Güneşte kaldıktan sonra el ve ayaklarında, eritemli, anjiyoödem benzeri, ağrılı şişlikler gelişen dört yaşındaki bir kız çocuğunda; hepatomegali, karaciğer transaminazlarında ve plazma protoporfirin düzeylerinde yükselme saptanmış ve hastaya eritropoietik protoporfiri tanısı konulmuştur.³⁷ Anjiyoödem ayrırtıcı tanısında düşünülmesi gereken bir diğerk hastalık ise akut idiyopatik skrotal ödemdir. Özellikle küçük çocuklarda, skrotal duvarın şişmesine bağı olarak, çoğu kez ağrılı ve tek taraflı skrotal ödemle (ve bazen penis, perine ve abdome doğru yayılan bir eritemin de varlığıyla) kendini gösteren bu klinik tablo, ender görülen ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Epididimit, testiküler torsiyon, hidrosel ve ingüinal herniyle de karışabilir. Renkli Doppler ultrasonografi tanısaldır. Hastanın genel durumunun iyi olması, ateş gelişmemesi ve günler içinde gerileme gözlenmesi, enfeksiyöz olaylardan ayırırda önemlidir.^{2,3,38} Ender görülen bir kronik inflamatuvar hastalık olan, histopatolojisinde non-nekrotizan, non-kazeifiye granülatların gözlendiği, klinik olarak ise difüz penil, skrotal, vulvar ya da ano-perineal ödem ataklarıyla ortaya çıkan anogenital granülatozis de anjiyoödem ayrırtıcı tanısında düşünölmelidir.³⁹ Bazen de konversiyon reaksiyonlarından kaynaklanan ve dilde anjiyoödem taklit eden fonksiyonel hava yolu tıkanıklıklarıyla karışabilmektedir.⁴⁰

KAYNAKLAR

- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):373-88.
- Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angioedema. *Clin Exp Immunol* 2009;155(3):367-77.
- Güneş AT, Akarsu S. Anjiyoödem: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *TURKDERM* 2013;47(1):7-18.
- Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(5):337-9.
- Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology*. 1998; 197(4):321-5.
- Borici-Mazi R, Clements-Baker M. Nonepisodic angioedema with eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(4): 348-9.
- Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):905-12.
- Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(7):571-80.
- Leao JC, Hodgson T, Scully C, Porter S. Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1019-27.
- Veraldi S, Persico MC, Francia C. Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(2):122-4.

11. Leonard JN, Dart JKG. The skin and the eyes. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2010.p.67.5.
12. Beck MH, Wilkinson SM. Contact Dermatitis: Allergic. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2010. p.26.17
13. Demirci GT, Altunay IK, Atis G, Kucukunal A. Allergic contact dermatitis mimicking angioedema due to paraphenylenediamine hypersensitivity: a case report. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31(3):250-2.
14. Rana AP. Orofacial granulomatosis: A case report with review of literature. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16(3):469-74.
15. Scully C, Hegarty A. The Oral Cavity and Lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2010.p.69.1-69.129.
16. Rawlings NG, Valenzuela AA, Allen LH, Heathcote JG. Isolated eyelid edema in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case series. *Eye (Lond)* 2012;26(1):163-6.
17. Carrington PR, Horn TD. Cheilitis glandularis: A clinical marker for both malignancy and/or severe inflammatory disease of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(2):336-7.
18. Reiter S, Vered M, Yarom N, Goldsmith C, Gorsky M. Cheilitis glandularis: clinicohistopathological diagnostic criteria. *Oral Dis* 2011;17(3):335-9.
19. Nico MMS, de Melo JN, Lourenço SV. Cheilitis glandularis: A clinicopathological study in 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):233-8.
20. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(4):595-602.
21. Hu SW, Robinson M, Meehan SA, Cohen DE. Morbihan disease. *Dermatol Online J* 2012; 18(12):27.
22. Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease: A case series report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2012; 148(12):1395-8.
23. Nickloes TA. Superior vena cava syndrome. *Emedicine.medscape.com* 2012.
24. Brar BK, Puri N. Blepharochalasis--a rare entity. *Dermatol Online J* 2008;14(1):8.
25. Ruiz-Villaverde R, Anguita-Carazo JL, Sanchez-Cano D. Laffer-Ascher's syndrome mimicking hereditary angioedema. *Int J Dermatol* 2009;48(8):914-5.
26. Ramesh BA. Ascher syndrome: Review of literature and case report. *Indian J Plast Surg* 2011;44(1):147-9.
27. Pastor AIE, Diaz FM, Martinez AC, Lopez JCM, Navarro AM, Calvo EF. Palpebral and periorbital edema in an immigrant woman. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23(6):439-40.
28. Wang HP, Huang CC, Chen CH, Lin HY. Weber-Christian disease presenting with intractable fever and periorbital swelling mimicking angioedema. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6):1002-4.
29. Nadruz W, Carvalheira JBC, Brenelli SL. A man with chronic facial swelling. *Lancet* 2000; 355(9214):1516.
30. Bahat G, Akin S, Tufan F, Gelincik A, Erten N, Karan MA. [Facial edema as an earlier presenting sign of giant cell arteritis. Possible relationship with angioedema.] *Z Rheumatol* 2011;70(2):160-2.
31. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(5):444-5.
32. Çakmak SK, Gönül M, Gül Ü, Kılıç A, Demirel Ö. Subcutaneous emphysema mimicking angioedema. *J Dermatol* 2006;33(12):902-3.
33. Loustau V, Trad S, Hausfater P, Toitou D, Tresallet C, Boutin D. [Acute airway obstruction mimicking angioedema and revealing spontaneous compressive haematoma of thyroid goitre.] *Rev Med Interne* 2010;31(12):e7-9.
34. Chen YC, Chen ML, Chiu YM. A case of mimicking angioedema: chin silicone granulomatous reaction spreading all over the face after receiving liquid silicone injection forty years previously. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(11):1747-50.
35. Kaushik S, Abishek K, Sofi U. Spontaneous dissection of internal carotid artery masquerading as angioedema. *J Gen Intern Med* 2009;24(1):126-8.
36. Torrelo A, Martin M, Rocamora A, Allegue F, Ledo A. Lymphomatoid granulomatosis presenting as angioedema. *Postgrad Med J* 1992;68(799):366-8.
37. Wang HC, Yousef E. Erythropoietic protoporphyria masquerading as angioedema in a 4-year-old female. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2006;2(1):20-3.
38. Breen M, Murphy K, Chow J, Kiely E, O'Regan K. Acute idiopathic scrotal edema. *Case Rep Urol* 2013;2013:829345. doi: 10.1155/2013/829345.
39. Makatsori M, Manson AL, Gurugamai P, Wakelin S, Seneviratne SL. Penile granulomatosis presenting as pseudoangioedema. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(3):111-2.
40. Nordness ME, Zacharisen MC. Functional airway obstruction mimicking tongue angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):540-2.