



**ACİL SERVİSE ANJİOÖDEM İLE
BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Arş. Gör. Dr. Ayşe ERTEKİN

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ**

AFYONKARAHİSAR 2017

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANA BİLİM DALI

ACİL SERVİSE ANJİÖDEM İLE
BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Ayşe ERTEKİN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

AFYONKARAHİSAR 2017

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

ACİL SERVİSE ANJİYOÖDEM İLE BAŞVURAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Ayşe ERTEKİN

Tez Savunma Tarihi : 11.09.2017

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Bu çalışma jürimiz tarafından ACİL TIP ANA BİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç. Dr. Şerife Özdemir
ÜYE Yrd. Doç. Dr. Şerife Özdemir
ÜYE Yrd. Doç. Dr. Dyo Akpınar

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim sürecinde ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, bu tezin hazırlanıp takdim edilmesinde her türlü emeği ve özeni gösteren Tez danışmanım değerli Ana Bilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER ve Yrd. Doç. Dr. Oya AKPINAR ORUÇ'a teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Acil Tıp Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen, hekimliği sevdiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Acil Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer Levent AVŞAROĞULLARI'na, Acil Tıp Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Polat DURUKAN ve Prof. Dr. Nurullah GÜNAY'a teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden bu güne kadar her türlü konuda olduğu gibi tez çalışmam esnasında da bana sabır gösteren ve sürekli destek olan biricik eşim Tolga ERTEKİN'e ve bu eğitim sürecinde bana sabır ve anlayış gösteren, yaşam enerjim biricik oğlum Eymen ERTEKİN'e teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğine beni yönlendiren, maddi ve manevi desteği ile bugünlere ulaşmamda emeği olan değerli babam Halil İbrahim ÇOMUK'a, sevgiyle beni büyüten anneme, çok kıymetli ablalarım ve eşimin ailesine sonsuz minnet ve sevgilerimi sunar, destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ERTEKİN

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1.ANJİOÖDEM TANIMI	3
2.2.ANJİOÖDEMİN TARİHÇESİ	3
2.3.ANJİOÖDEMİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.4.ANJİOÖDEMİN FORMLARI	5
2.4.1.Alerjik Anjioödem	5
2.4.2.Non-alerjik Anjioödem	6
2.4.2.1.Herediter Anjioödem	6
2.4.2.1.1.Herediter Anjioödem Tip I	8
2.4.2.1.2. Herediter Anjioödem Tip II	9
2.4.2.1.3.Herediter Anjioödem Tip III	9
2.4.2.2.Edinsel Anjioödem	9
2.4.2.2.1.Edinsel Anjioödem Tip I	9
2.4.2.2.2.Edinsel Anjioödem Tip II	9
2.4.2.3.Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü İlişkili Anjioödem	11
2.4.2.4.Psödoalerjik Anjioödem	12
2.4.2.5.İdiopatik Anjioödem	13
2.5.ANJİOÖDEMİN ETYOLOJİSİ	13
2.6.KLİNİK	14
2.7.TANI	18
2.8.TEDAVİ	19
III-GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV-BULGULAR	26
V-TARTIŞMA	39
VI-SONUÇLAR	47
VII-ÖZET	49
VIII-SUMMARY	51
IX-KAYNAKLAR	53

TABLÖLAR

Tablo- I	: Anjioödem formalarının tanımlanmasında kullanılan laboratuvar testleri	10
Tablo-II	: Aylara göre anjioödem görülme sıklığı	26
Tablo-III	:Ürtiker eşlik eden -etmeyen anjioödem gruplarının dermografik verileri	28
Tablo-IV	: Anjioödem ile ilişkili semptomlar	29
Tablo-V	: Ürtiker eşlik eden -etmeyen anjioödem gruplarının fizik muayene verileri	30
Tablo-VI	: Anjioödem ile başvuran hastaların özgeçmiş dağılımları	31
Tablo-VII	: Anjioödem ile ilişkili durumları	33
Tablo-VIII	: Anjioödemde neden olan ilaçların etken maddelerine göre yüzdeleri	34
Tablo-IX	: Anjioödem ile kliniğimize başvuran hastaların fizik muayene vital bulguları	35
Tablo-X	: Anjioödem hastalarının kan laboratuvar değerleri	36
Tablo-XI	: Anjioödem şikayeti ile acil serviste başvuran hastalara uygulanan tedavi dağılımları	37
Tablo-XII	: Anjioödem hastalarının konsültasyon ve acil serviste sonlanış dağılımları	38

ŞEKİLLER

Şekil 1	:Kontakt sistem şeması	8
Şekil 2	:Renin-anjiotensin sistemini gösteren fizyolojik ve farmakolojik mekanizmalar	12
Şekil 3	:NSAII'ların araşidonik asit metabolizmasına etkileri	13
Şekil 4	:İlaç kullanım sonrasında periorbital şikayet ile başvuran Anjioödem Hastası	30
Şekil 5	:NSAII kullanım sonrası uvulada ciddi ödem, C1 esteraz inhibitörü kullanım sonrası uvulanın fizik muayene görünümü	37

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AHRQ-HCUP	: Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Hizmetleri Araştırmaları Ajansı ve Sağlık Hizmetleri Maliyet ve Kullanım Projesi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-FceRI	: Fcepsilon RI alfa antikoru
AÖ	: Anjioödem
Arg	: Arjinin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT	: Anjiotensin
BK	: Bradikinin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
C	: Kompleman
°C	: Santigrat derece
C1-INH	: Kompleman 1 esteraz inhibitörü
COX	: Siklooksijenaz
Dak	: Dakika
DI	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
DX-88	: Kallikrein inhibitörü
EAÖ	: Edinsel Anjioödem
Fe	: Demir
FLAP	: Beş lipoksijenaz aktive edici faktör
FM	: Fizik muayene
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FXIIa	: Faktör 12a
G	: Gram
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

H	: Histamin
HAÖ	: Hereditör Anjioödem
HAE-BOIS	: Avrupa Hereditör Anjioödem Hastalık Yüğü Araştırması
HCL	: Hidroklorik asit
HK	: Yüksek moleköl ağırlıklı kininojen
HT	: Hipertansiyon
5HPETE	: 5 hidroperoksiyoniösatetraenoik asit
IgE	: İmmunoglobulin E
IL	: İnterlökin
IM	: İntramüsküler
IU	: Uluslar arası ünite
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliğı
Kd	: Kilodalton
Kg	: Kilogram
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	: Kalp yetmezliğı
L	: Litre
LT	: Lökotrien
MASP	: Mannon bağlayıcı lektin ile ilişkili proteaz
Max	: Maksimum
MBL	: Mannon bağlayıcı lektin
Mg	: Miligram
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati
NHAMCS	: Ulusal Ayaktan Tıbbi Bakım Anketi
Min	: Minimum
mmHg	: Milimetre civa
ml	: Mililitre
µL	: Mikrolitre
mRNA	: Mesajcı ribo nükleik asit
NSAII	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç

NEDS	: Ulusal Acil Servis Örneği
Ort	: Ortalama
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PG	: Prostaglandin
Phe	: Fenilalanin
Pro	: Prolin
RA	: Romatoid Artrit
Ser	: Serin
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
SS	: Solunum sayısı
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
Tx	: Tromboksan
WBC	: Beyaz küre

I-GİRİŞ

Anjioödem (AÖ) genellikle dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde ortaya çıkan, subkutanöz veya submukozal geçici, lokalize, gode bırakmayan ödem şeklinde kendini gösteren klinik bir tablodur (1,2). Ekstremiteler, genital, visseral organlarda da görülebilir (3). Doku ödemi deri ve submukozadaki damarların duvar geçirgenliğindeki ani artışı ile oluşur (4). Şişlik sınırları kötü tanımlanmış olup genellikle deri renksizdir, nadir olarak eritematöz olabilir, sıklıkla asimetriktir. Ürtiker ile karşılaştırıldığında AÖ'de şişlik kaşıntılı değildir ve sıklıkla ağrı yoktur. Yanma (karıncalanma) hissi görülebilir. AÖ'in bazı formlarında, özellikle mast hücreye bağlı ortaya çıkan AÖ'de, ürtiker eşlik edebilir (5). AÖ çok hızlı ilerleyebilir ve ağız, dil, larenkste olan şişlik solunum yolu obstrüksiyonuna neden olup hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilir (6). Gastrointestinal sistem etkilenirse şiddetli bulantı, kusma ve karın ağrısı eşlik edebilir (1,7). Boyun ve abdomino-pelvik bölgeyi etkileyen akut semptomları olan hastalarda görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (8). AÖ allerjik (mast hücre veya İmmünglobulin E (IgE) aracılı) veya non-allerjik (bradikinin aracılı) olarak katagorize edilir (3). Allerjik AÖ'e ürtiker eşlik eder. Gıdalar, böcek sokması ve ilaçlar IgE aracılı reaksiyonlara neden olan alerjenlerdir (9). Non-allerjik AÖ; Hereditör AÖ, Edinsel AÖ, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ilişkili AÖ, psödoallerjik AÖ, idiyopatik AÖ olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Yaptığımız literatür incelemelerinde Türkiyede ki Acil servislere başvuran AÖ'li hastaların demografik özelliklerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Türkiye'de Acil servislere başvuran AÖ'li hastaların demografik özelliklerinin, biyokimyasal parametrelerinin bilinmesinin buna bağlı olarak uygulanacak tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinin ve Türkiyedeki (Kayseri bölgesindeki) hastalığın sınıflandırılmasının daha sonra karşılaşılabilecek hasta tedavi yaklaşımlarında etkili olacağı düşüncesindeyiz. Bu yüzden çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Acil Servisine anjiyoödem ile başvuran hastaların; demografik

verilerinin, başvuru Őikayetlerinin, Şikayetlerin başlangıç zamanlarının, atakların sıklık durumunun, Şikayetlerin ilişkili olduğu durumların, hastaların laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin, uygulanan tedavilerin ve tedavilere yanıtlarının, acil serviste sonlanış Şeklinin incelenmesi amaçlanmıştır.



II-GENEL BİLGİLER

2.1.ANJOÖDEMİN TANIMI

Anjoödem (AÖ) çoğunlukla derinin dermis tabakasında belirginleşen, gode bırakmayan, ayrıca solunum ve gastrointestinal sistemin submukozal tabakasında geçici, lokalize ödem ile karakterize bir durumdur. AÖ sıklıkla dil, dudak, yüz ve larinkste görülmekle birlikte, alt ve üst ekstremitte, genital ve visserel organlarda da gelişebilir (2,3).

AÖ'deki ödem sınırları belirgin olmayıp deri genellikle renksizdir, nadir olarak eritematoz olabilir. Diğer ödem formlarıyla karşılaştırıldığında AÖ gode bırakmaz, yerçekiminden etkilenmez ve sıklıkla asimetriktir. Ürtiker ile karşılaştırıldığında ürtiker kaşıntılı, kabarmış eritemli papüller ile karakterizedir. AÖ'deki ödem kaşıntılı değildir, genellikle ağrı yoktur, yanma (karıncalanma) hissi görülebilir. AÖ'in bazı formlarına ürtiker eşlik edebilir (5). Ödem gergin deriden daha çok gevşek deride (özellikle yüz ve genital bölge) görülür. Deskuamasyon ve lekelenme görülmez (10). AÖ'de şişlik bölgesinin üzerinde kızarıklık ve ısı artışı yoktur, deri görünümü doğaldır (9).

AÖ ve ürtiker yaklaşık %50 oranında birlikte görülür. Ürtikerin eşlik etmediği klinik tabloda öncelikle AÖ'in formu olan Hereditör AÖ (HAÖ) veya Edinsel AÖ (EAÖ) düşünülmelidir (9). Yaklaşık %10 olguda AÖ tek başına ön plandadır. Klinik tabloya eşlik eden ürtiker lezyonları 24 saat içinde kaybolur. Bununla beraber AÖ kliniğinin gerilemesi günler sürebilir (11).

2.2.ANJOÖDEMİN TARİHÇESİ

AÖ hastalığının tanımlanması 19.yüzyılın sonlarına kadar uzanmaktadır. AÖ ilk kez 1876 yılında Dr. John Laws Milton tarafından 'Dev Ürtiker' başlığı altında isimlendirilmiştir. Daha sonra Heinrich Quincke tarafından 1882 yılında 'Quincke ödemi' olarak AÖ hastalığının yeniden adlandırılması yapılarak daha geniş bir tanımlaması tarif edilmiştir. Bu tarihten yaklaşık 20 yıl sonra William Osler tarafından AÖ'in alt formları olan HAÖ ile EAÖ'in tanımlaması yapılmıştır. AÖ'in diğer bir formu olan Rekürren AÖ ataklarının kuşaklar arası geçiş gösterdiğive hastalığın ailesel özelliği olduğu tanımlamıştır (12). Anjoödem ile

ilgili literatür bilgisine en büyük katkıyı Donaldson ve Evans 1963 yılında C1 esteraz inhibitör'ünün (C1-INH) kalıtsal eksikliği ile ilgili bildirimleri sağlamıştır (2,10,13). EAÖ ilk kez Caldwell tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır (14). Wilkin ve arkadaşları ise 1980 yılında AÖ'nin bir başka formu olan Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilişkili (ACEİ) AÖ ile ilgili ilk vakayı yayınlamışlardır (2).

2.3.ANJOÖDEM'İN EPİDEMİYOLOJİSİ

Literatürde AÖ epidemiyolojisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (10). Hastalar acil servise ilk AÖ atağı veya tekrarlayan AÖ klinik tablosu ile başvururlar. Ulusal Ayaktan Tıbbi Bakım Anketi (NHAMCS) verilerine göre yıllık 80.000-112.000 hasta AÖ klinik tablosuyla Acil servise başvurmaktadır (15). Kadınlarda AÖ görülme sıklığı erkeklerden daha fazla olup en sık etkilenen yaş grubu 40-50 yaş arası bireylerdir. AÖ bir başka formu olan İdiopatik AÖ ise kadınlara göre erkeklerde daha sık görülmektedir (10).

AÖ hastalığı bradikininin veya histamin aracılı olarak ortaya çıkar (3,15). Bradikininin aracılı AÖ hastalığında birçok faktör etken olup, en önemlisi herediter ve ilaç ilişkili durumlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde acil servise başvuran HAÖ'li hastaların %50'den fazlası hastaneye yatırılmaktadır (15).

HAÖ rölatif olarak diğer AÖ formlarından daha nadir görülür. AÖ olgularının yaklaşık %2'si HAÖ'dir. HAÖ hastalığı her iki cinste görülme sıklığı eşit olup hastalığın prevalansı 1/10.000-150.000 arasında değişmektedir. Buna karşılık Tıp III HAÖ cinsiyet ilişkili olup kadınlarda daha fazla görülmektedir (3,16). Ülkemizde 476-7151 HAÖ'li hasta bulunması muhtemeldir. En doğru sıklık tahminininin 1/50.000 olduğu düşünülmektedir (12). Irksal ve etnik köken HAÖ için predispozan faktör değildir (16). HAÖ'in fenotip ve genotip ile ilişkisi tespit edilmemiştir (13). HAÖ ile ilgili yılda ortalama 26.9 hasta raporlanmakta olup hastaların klinik tablosu ortalama 2.5 gün sürmektedir (16).

Çeşitli non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) AÖ'e neden olabilmektedir. NSAII kullanımına bağlı AÖ'de en sık karşılaşılan ilaçlar Aspirin ve İbuprofen'dir. %0.3-0.9 popülasyonda NSAII ve aspirine intolerans görülmektedir. Ancak NSAII ve aspirine bağlı AÖ görülme sıklığı ile ilgili kesin

rakamlar mevcut değildir (17).

ACEİ ilişkili AÖ, ACEİ kullanan hastaların %0.1-0.7'sinde görülmektedir. Ortalama 2500 hastadan biri ilaç kullanımının ilk haftasında etkilenmektedir. ACEİ ilişkili AÖ insidansı yüksek olmamasına rağmen, en sık tekrarlayan ilaç ilişkili AÖ nedenidir (17). ACEİ ilişkili AÖ'de çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bu faktörler arasında; siyah ırk, kadın cinsiyeti, HAÖ gibi AÖ öyküsünün olması, ilaç döküntü öyküsü, sigara kullanımı, 65 yaş üzeri olmak, mevsimsel alerji, obezite, üst solunum yolu ameliyatı veya travması, uyku apnesi, immunsupresyon olması sayılabilir (17). Diyabetes mellitus öyküsü olan hastalarda ACEİ ilişkili AÖ görülme riski daha azdır (3). ACEİ ilişkili AÖ siyah ırkta beyaz ırka göre 5 kat daha fazla görülmektedir (10).

AÖ ataklarının; infeksiyon, diş çekimi, tonsillektomi gibi cerrahi müdahaleler, travma, menstruasyon, stres, oral kontraseptif kullanımı, anksiyete ve yorgunluk gibi doku hasarına yol açan patolojiler tarafından tetiklenebileceği bildirilmektedir (18).

EAÖ klinik tablosunun sıklıkla fark edilmemesine rağmen, görülme sıklığının 1/100.000-500.000 ve prevalansının daha çok olduğu düşünülmektedir (14). Primer olarak yetişkin ve ileri yaş (40 yaş üstü) bireyler etkilenmektedir (4,5).

2.4.ANJİÖDEM'İN FORMLARI

AÖ hastalığının etyolojisi multifaktöriyel olup klinik başlangıçları birbirine benzerdir (17). AÖ'li hastanın tıbbi öyküsünde mutlaka ailesel ve daha önce benzer atak olup olmadığı, mevcut ilaçları, alerjene ve fiziksel uyarana maruz kalma öyküsü, atak zamanı sorgulanmalıdır (3).

AÖ'in çeşitli formları ve farklı doku lokalizasyonları, altta yatan genetik mutasyon, alerjik reaksiyon ve non-alerjik reaksiyon varlığını göstermektedir (17). AÖ alerjik (mast hücre veya IgE aracılı) veya non-alerjik (bradikinin aracılı) olarak sınıflandırılır (3).

2.4.1.Alerjik Anjioödem

Gıdalar, böcek sokması, ilaçlar IgE aracılı alerji nedenleridir (9). Semptomlar hızlı gelişir ve genellikle kaşıntılı ürtiker AÖ'e eşlik eder (15).

AÖ ve ürtikerin primer efektör hücresi mast hücresidir. Mast hücreleri

vücutta yaygın olarak bulunur. İntestinal mukoza ve deride bulunan mast hücrelerindeki nötral proteaz, triptaz ile kinazın, mesane mukozası, alveolar duvar ve burun mukozasındaki mast hücrelerindeki triptazın, IgE reseptörlerine (Fce-RI) afiniteleri yüksektir. Anti-IgE ve anti-FceRI antikorları IgE resptörlerine bağlanarak mast hücre degranulasyonuna neden olur (19). Mast hücre granulleri inflamasyonunda rol alan en önemli mediatör histamindir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin (IL) -3,-4,-5,-6,-8 ve -13, ve granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) dermal mast hücre degranulasyonu ile salınan proinflamatuvar mediatörlerdir. Histaminin primer görevi immun sistem ile ilgilidir. Histamin IgE antikorları ile uyarılınca dokudaki mast hücrelerinden veya dolaşımdaki bazofillerden salınır. Bazı ilaçlar da non-immunolojik mekanizma ile mast hücre degranulasyonuna neden olur. Histamin 1 (H1) ve histamin 2 (H2) reseptörleri AÖ'e neden olur.H1 reseptörü endotelial ve santral sinir sistemindeki düz kaslarda lokalizedir. H1 reseptör aktivasyonu ile vazodilatasyon ve gastrik asit salınımı stimüle olur (2).Histamin, IgE aracılı veya bağımsız olarak hücre uyarılmasına neden olur (9). Dermal mast hücre degranulasyonu ile salınan histamin ve diğer proinflamatuvar mediatörler deride postkapiller venüller üzerindeki reseptörlere bağlanarak büyük plazma proteinlerinin geçirgenliğinin artmasına ve vazodilatasyona neden olur (19). Akson refleksi uyarılması ile salınan substance P güçlü bir vazodilatatördür ve mast hücrelerini uyararak var olan reaksiyonu artırır. Lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) de vazodialtasyonu ve damar geçirgenliğini artırır (9).

2.4.2.Non-alerjik Anjioödem

Non-alerjik AÖ; 1.Herediter AÖ (HAÖ), 2.Edinsel AÖ (EAÖ), 3.Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilişkili AÖ (ACEİ AÖ),4.Psödoalerjik AÖ, 5.İdiopatik AÖ olarak sınıflandırılmaktadır.

2.4.2.1.Herediter Anjioödem

C1 inhibitör (C1-INH) fonksiyon kaybı veya eksikliği ile ortaya çıkan, potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen,%75 oranında aile öyküsü bulunan otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır (20). Otozomal dominant aktarıldığı için hastalık kuşak atlamaz ve her kuşakta ortaya çıkar. Bilinen etnik ve

cinsiyet farkı yoktur. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmesine rağmen hormonal nedenlerden dolayı kadınlarda baskınlık olduğu gözlemlenmiştir. %25 aile öyküsü bulunmaz. Tekrarlayıcı AÖ ataklarıyla seyreden bir hastalıktır (12).

Ödem, C1-INH adı verilen bir proteinin eksikliği veya yetmezliği nedeniyle plazmanın postkapiller venüllerden derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu oluşur (12).

C1-INH proteini, C1NH geninde (SERPING1) 11. kromozomda (q11-q13.1.) kodlanır (21). Serpin ailesinden serin proteaz inhibitörüdür. Başlıca karaciğerde (hepatositlerde) üretilir. C1-INH tam eksikliği bildirilmemiş olsada, tek bir alleldeki mutasyon C1 INH geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olmaktadır (12).

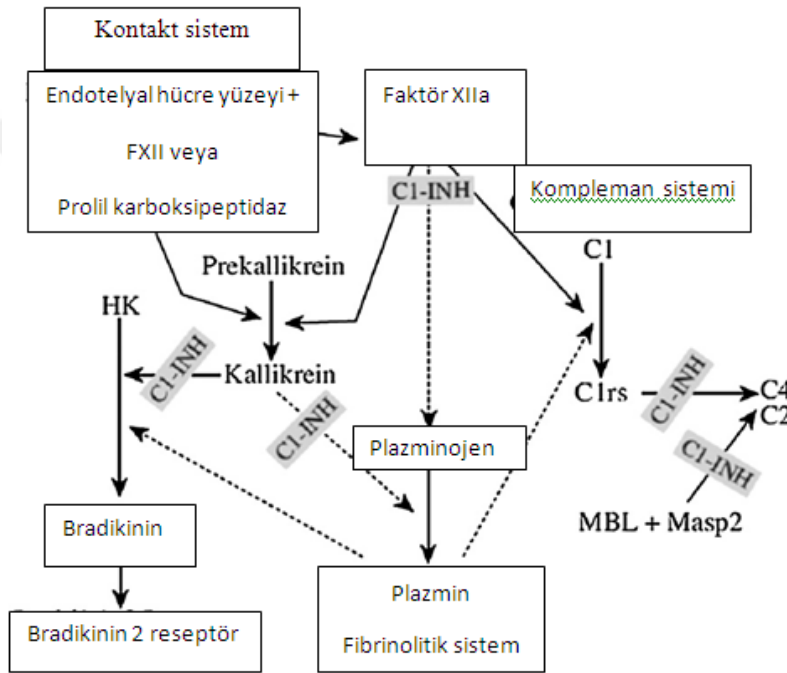
C1-INH, anaflaktik, kemotaktik, vazoaaktifpeptitlerin salınımına neden olan kompleman, lektin, kallikrein ve koagulasyon/ fibrinolitik sistemlerin kontrolünde önemli rol oynar (13).

C1, kompleman sisteminin bir proteimidir. İmmunolojik olaylar esnasında aktif hale geçer, C4 ve C2'i yıkar (12). C1-INH, C1rve C1s'i inhibe ederek C4ve C2 oluşumunu engeller (13). Böylece klasik kompleman yolu aktivasyonu engellenir (8). C4C2 kompleksi kemotaktik ve vazoaaktif peptit oluşmasına öncüdür. C1-INH eksikliği sonucu diğer maddelerin birikimi ile ödem oluşmaktadır (13). HAÖ hastalarda C4 ve C2 ataklar arasında bile her zaman düşük düzeydedir. Kompleman yolunda C2'i takip eden protein C3 kendi kontrol proteinleri bulunduğu için düzeyleri normaldir. C1-INH aynı zamanda mannan bağlayıcı lektin ile ilişkili proteaz 1 ve 2 (MASP-1 ve MASP-2)'i inhibe ederek kompleman aktivasyonu baskılar (12).

C1-INH, plazma kallikrein ve faktör 12a (FXIIa) inhibisyonundan büyük ölçüde sorumludur. FXIIa inhibisyonu, FXII aktivasyonuna neden olmaktadır. Prekallikreinin kallikreine dönüşümü FXIIa bağımlıdır. Kallikrein ise yüksek molekül ağırlıklı kininojeni yıkarak bradikinin açığa çıkmasına neden olur (Şekil-1)(12).Bradikinin kapiller vazodilatasyon ve doku permeabilitenin artışına neden olan mediatördür (13,21).

C1-INH ile prekallikreinin kallikreine dönüşümünün bloke edilmesinin, HAÖ patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (13).

Kallikrein plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin FXII'yi aktive ederek prekallikreini yıkar ve daha fazla kallikrein oluşumuna neden olur. Bradikinin AÖ'in non-alerjik formların primer mediatörüdür (2). Bradikinin vasküler endotel hücrelerinde bulunan B2 reseptörlerine bağlanır. Vasküler permeabilitede artışa ve ödeme neden olur. HAÖ ataklarında bradikinin seviyeleri yüksektir. Vasküler permeabiliteyi arttırarak ödeme, vazodilatasyon yaparak hipotansiyona, nonvasküler düz kaslarda kasılmaya bağlı spazma neden olur (12).



Şekil 1: Kontakt sistem şeması. C1-INH= C1 inhibitör; HK = yüksek molekül ağırlıklı kininojen; MBL = mannan bağlayıcı lektin ; Masp 2 = MBL-ilişkili serin proteaz; 2 (22).

HAÖ üç alt tipi mevcuttur:

2.4.2.1.1. Herediter Anjioödem Tip I:

HAÖ hastaların %80-85'ini oluşturur. C1-INH'nin sentez edilememesine veya sentez edilen proteinin sekrete edilememesine neden olan bir tek gen defekti bulunur (12). HAÖ Tip I, C1-INH düzeyinin düşük olması, fonksiyon kaybının mevcut olması ve C4 düzeyinin düşük olması ile karakterizedir (3,16).

2.4.2.1.2.Herediter Anjioödem Tip II:

HAÖ olgularının %15-20'sini oluşturur. Bu olgularda C1-INH sekrete edilebilir ama aktif bölgesini etkileyen bir mutasyon nedeniyle bu protein işlev görmez.C1-INH inhibe eden enzime bağlansa da tek bir normal allelin ürünü atakları önlemeye yetmez (12). HAÖ'in bu tipinde C1-INH fonksiyon kaybı mevcut olup C4 düzeyi düşüktür (3).

2.4.2.1.3.Herediter Anjioödem Tip III:

C1-INH düzeyi, fonksiyonu ve C4 düzeyi normaldir. Östrojen bağımlı olduğu düşünülmekte olup kadınlarda görülür (3,16). Endojen ve ekzojen östrojen yüksekliği AÖ ataklarının farklı mekanizmalarla oluşmasına nedendir. Ekzojen östrojen FXII, kallikrein ve kinin artışına neden olabilmektedir. Genetik mutasyonu ve B2 reseptör fonksiyonunu arttırır (21). Tip III HAÖ'in yaklaşık %25'inde FXII gen mutasyonu mevcuttur (16).

2.4.2.2.Edinsel Anjioödem AÖ (EAÖ)

EAÖ nadir olarak görülür. Genetik defekte bağlı olmadan, C1q'a karşı otoantikor gelişmesi sonucu C1-INH eksikliği ile karakterize AÖ formudur. Aile öyküsü yoktur (3). HAÖ'den farklı olarak C1q düzeyleri düşüktür (9,10). Sıklıkla dördüncü dekad sonrası görülür. İki alt tipi mevcuttur. Her iki alt tipde de C1-INH üretimi normaldir (2). Laboratuvar testlerine göre, Tip I ve Tip II EAÖ'in her ikisinde de C1q seviyesinde azalma görülür ve 95 kd C1-INH varlığına bağlı olarak EAÖ'in tiplendirmesi yapılır (Tablo-I) (10).

2.4.2.2.1.Edinsel Anjioödem Tip I:

Patofizyolojisi bilinmemekle birlikte hastalığa yakalananların çoğunda C1-INH normal miktarda üretilir. Ancak C1-INH katabolizmasının artışı sonucu oluşur. Sıklıkla lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklar ile birlikte (2). Bu hastalıklar; lenfomalar (özellikle B hücreli lenfoma), kronik lenfositik lösemi (KLL), monoklonalgammopati, miyeloma, miyelofibrozis, Waldenström makroglobülinemisi ve meme kanseridir (23).

2.4.2.2.2.Edinsel Anjioödem Tip II:

İlk kez 1986 yılında Jackson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Çok nadir görülür. C1-INH karşı otoantikorlar gelişmesi sonucu C1-INH proteolizde artış görülür (2). EAÖ Tip 2'de hepatositler ve monositler normal C1-INH üretir.

B hücrelerinin bir alt grubu C1-INH molekülünün fonksiyonel bölgesine karşı otoantikörler salgılar (23).

HAÖ'e benzer olarak EAÖ'de de ürtiker görülmez. HAÖ hastalarında kutanöz lezyonlargaenellikle ekstremelerde lokalize iken,EAÖ hastalarında yüz, dil, uvulada daha sık lokalize olurlar (14).

Caldwell tarafından tanımlanan ilk EAÖ, lenfoma tanılı bir hastada görülmüştür. Lenfoma dışında, lenfoproliferatif hastalıkların diğer benign formları olan anlamıbilinmeyenmonoklonalgamapati (MGUS) EAÖ ile sıklıkla ilişkilidir. Lenfoma hücreleri C1-INH veya C1 aktivasyonunu tüketmektedir. Bu da altta yatan lenfomanın tedavi edilmesi ile EAÖ'inde tedavi edilebileceğini göstermektedir. Anti C1-INH antikörleri C1-INH çevresindeki epitoplara bağlanarak fonksiyonel inaktivasyon veya katabolizmanın artışına neden olur (14).

Sistemik lupus eritematozis veya karsinoma gibi kollajen doku hastalıklarında da kazanılmış C1-INH eksikliği görülebilir. EAÖ hastaları, herediter formdaki hastalar gibi C1-INH sentezini arttıran androjen tedavisine yanıt vermektedir (10).

Clarkson Sendromu yaşamı tehdit eden hipotansiyona, anafaksi benzeri durumlara yol açan kan damarlarından masif plazma eksudasyonu ile karakterize nadir görülen sendromdur. Clarkson Sendromunda AÖ görülebilir. IgG paraproteinemi ile ilişkilidir ve bu kapiller kaçak sendromuna ilaçlar, özellikle de IL-2 neden olabilir (19).

Tablo-I:Anjioödem formlarının tanımlanmasında kullanılan laboratuvar testi (10).

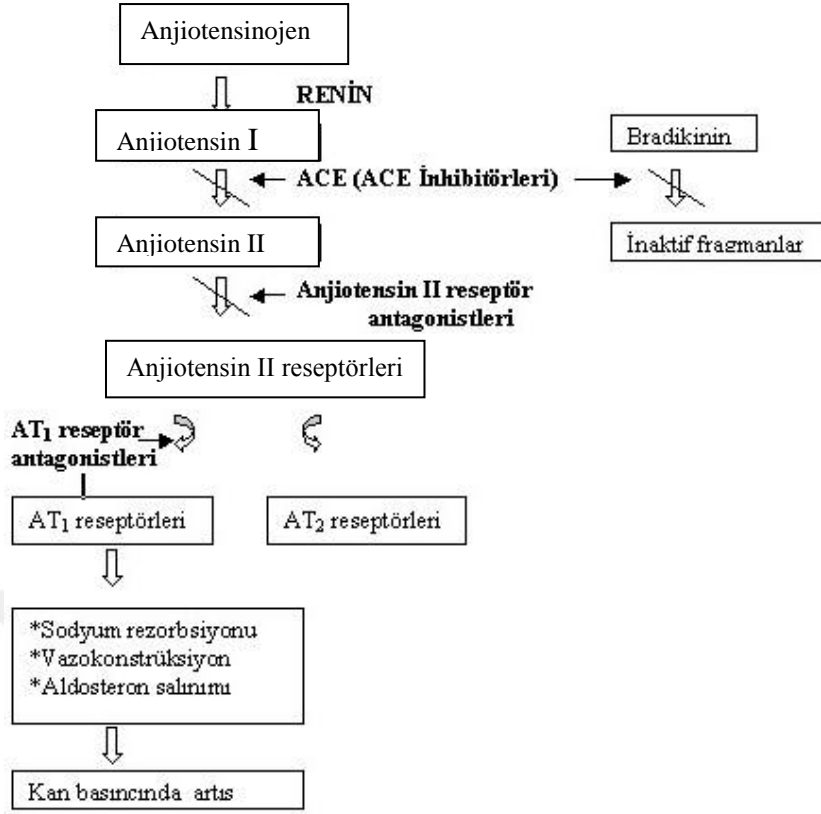
	C1-INH	C1 fonksiyonu	C4	C1q	95kD C1-INH
HAÖ Tip 1	↓	↓	↓	Normal	Hayır
HAÖ Tip 2	Normal / ↑	↓	↓	Normal	Hayır
EAÖ Tip 1	↓	↓	↓	↓	Hayır
EAÖ Tip 2	↓	↓	↓	↓	Evet

HAÖ: Herediter Anjioödem, EAÖ: Edinsel Anjioödem, C1-INH: C1 esteraz inhibitörü, C: Kompleman, KD: Kilodalton

2.4.2.3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü İlişkili Anjiödem

IgE aracılı mekanizmadan bağımsız, ürtiker gelişmeden AÖ'e neden olan ilaçların başında antihipertansif ACEİ gelir (3,9). ACEİ AÖ, doza bağlı olmadan ilk kullanımında başlayabileceği gibi, ACEİ kullanımı sırasında aylar veya yıllar sonrada gelişebilir. En sık tekrarlayan ilaç ilişkili AÖ nedeni ACEİ AÖ'dir (10,17).

Kan basıncının düzenlenmesinde etkili hormon olan anjiotensinojen, kinin yolu ile anjiotensin I'e dönüşür. Anjiotensin I, ACE ile anjiotensin II'e dönüşmektedir (24). Anjiotensin II vazokonstriksiyon ve kan basıncının artmasına neden olur. ACE aynı zamanda C-terminaldeki Ser-Pro'yu takip eden Phe-Arg'ı ayırarak brakinini inaktive eder (10). ACEİ, anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü önlemektedir. Ayrıca bradikininin aktif kininojene dönüşümünü sağlayan kinaz II'yi de inhibe eder. Artan bradikinin seviyesi prostaglandin E2 sentezinin artmasına neden olur. Bu artış vazodilatasyona ve vasküler permeabilitede artışa sebep olur. Bradikinin seviyesinin artışı kuvvetli bir vazokonstriktör olan anjiotensin II oluşumunu engeller. Böylece ACEİ'nin antihipertansif etkileri ortaya çıkar. Bradikinin seviyesindeki bu artış AÖ ve öksürüğe neden olmaktadır (24).

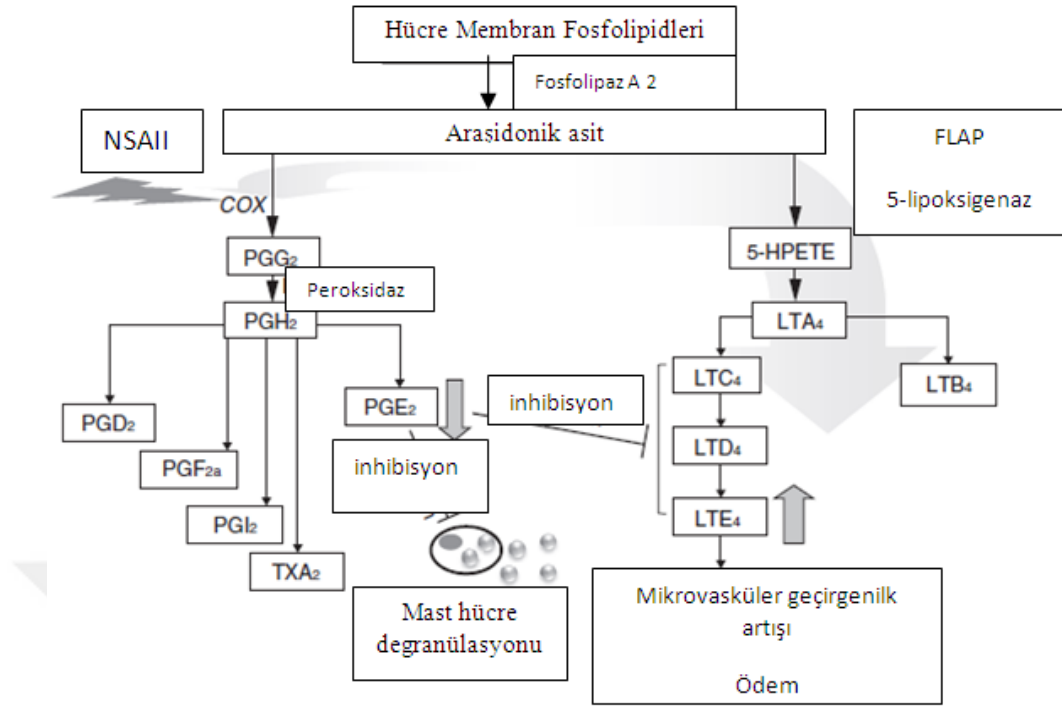


Şekil 2: Renin-anjiotensin sistemini gösteren fizyolojik ve farmakolojik mekanizmalar (24).ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, AT: Anjiotensin

2.4.2.4.Psödoalerjik Anjiödem

IgE aracılı olmayan akut alerjik reaksiyon ile kendini belli eder. Psödoalerjik AÖ en sık olarak NSAII, kontrast ajanlar ve opioidlere bağlı olarak gelişir. İntravenöz kontrastmadde ve opioidler mast hücre degranülasyonuna bağlı etki göstermektedir (3).

NSAII'ler arasında, özellikle aspirin ve ibuprofen en sık NSAII bağlı AÖ'e neden olurlar. NSAII alınımından dakikalar veya saatler sonrasında reaksiyon gelişir (17). NSAII'lar, araşidonik asid substratı olan prostaglandin sentezini sağlayan siklooksijenaz enzim inhibisyonuna neden olur. PGE2; mast hücre degranülasyonun inhibisyonunda ve sistenillökotrien yapımının inhibisyonunda etkilidir. Siklooksijenaz (COX)inhibisyonu ile PGE2 azalır. Bu azalma ile lipooksijenaz yoluna yönelme gerçekleşir ve sistenil lökotrienler ve diğer yüksek vazoaktif hidroksi yağ asitlerinin sentezini arttırır. Bu reaksiyonlarda ana hücrel hedef mast hücrelidir (Şekil-3) (17). Sadece COX1 inhibitörleri psödoalerjik AÖ neden olur (10).



Şekil 3: NSAII'ların araşidonik asit metabolizmasına etkileri. COX: siklooksijenaz; PG: prostaglandin; TX: tromboksan; LT: lökotrien; 5HPETE: 5 hidroperoksiyoniokosatetraenoik asit; FLAP: beş lipoksijenaz aktive edici faktör (17).

2.4.2.5. İdiopatik Anjioödem

Olguların büyük bir kısmında etyolojik bir faktör bulunamamaktadır. Hastalar atopik değildir. IgE düzeyi yüksek değildir (9). İdiopatik AÖ sıklıkla tekrarlayan ve kronik ürtiker ile ilişkilidir (10). Emosyonel veya fiziksel stres (sıcak, soğuk, vibrasyon, egzersiz) ve enfeksiyona bağlı gelişir (3). Diğer AÖ nedenleri dışlandıktan sonra 6-12 aylık periyotta üç veya daha fazla AÖ atak gelişimi ile idiyopatik AÖ tanısı konulabilir (2). Çoğunlukla otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilidir (10).

2.5. ANJİÖDEM'İN ETYOLOJİSİ

İlaçlar sıklıkla AÖ nedenidir. Penisilin ve diğer antibiyotikler en sık suçlanan ilaçlar arasındadır. NSAII özellikle aspirin kullanımına bağlı vaka sayısı giderek azalmaktadır. Aspirine duyarlı kişiler tartrazin, sarı azo-benzon boyası, doğalsalisilatlar, benzoik asit ve türevleri gibi yaygın kullanılan gıda katkı maddesi ve koruyuculara karşıda çapraz duyarlılık geliştirebilirler (23).

En alerjenik gıdalar; okolata, kabuklu deniz hayvanları, fındık, ceviz, yer fıstığı, domates, ilek, kavun, domuz eti, peynir, sarımsak, soğan, yumurta, süt ve baharatlardır. Anisakis simplex ile parazitlenmiş balık ve deniz kabukluları iyi pişirilmif olmasına rağmen deniz ürünlerindeki parazit antijenlerine bağlı olarak A'i tetikleyebilir (23).

Enfeksiyonlar, özellikle streptokokal enfeksiyonlar, hepatit B ve C gibi kronik viral enfeksiyonlar, enfeksiyöz mononükleoz, psittakoz, helmintler ve parazitler A'e sebep olabilirler (23).

Literatürde, HA ataklarının doku hasarına yol açan; enfeksiyonlar, bazı cerrahi müdahaleler, travmalar, menstrüasyon, stres, anksiyete ve yorgunluk gibi faktörler tarafından tetiklenebileceği gösterilmiştir (18).

2.6.KLİNİK

A etyolojisinde birçok faktör rol oynamasına rağmen A değişik formlarının klinik başlangıçları birbirine benzerlik sergiler (17). A şişlikleri dermiste, subkutan veya submukozal dokuda ürtikeryal lezyonlara göre daha derinde görülür (19).A sıklıkla dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde kendini gösterdiği gibi ekstremiteler, genital, visseral organlarda da görülebilir (2). Doku ödemi, deri ve submukozadaki damarların duvar geçirgenliğindeki ani artışı ile oluşur (4).

Ödem sınırları belirsiz olup genellikle deri renksizdir, nadir olarak eritamatoz olabilir. A, gode bırakmaz, yerçekiminden etkilenmez ve genellikle asimetriktir. Ürtiker kaşıntılı, kabarmış eritemli papüller lezyon ile karakterize olup A'deki şişlik kaşıntılı değildir, genellikle ağrı yoktur, yanma (karıncalanma) hissi görülebilir (5). Ödem daha çok gevşek (zellikle yüz ve genital bölge) deride görülür. A'de deskuamasyon ve lekelenme görülmez (10). A bölgesinin üzerinde kızarıklık ve ısı artışı olmayıp deri görünümü doğaldır (9). Sıklıkla klinik tablo gece başlar ve sabah fark edilir (23). A'e semptomatik dermografizm dışında ürtiker eşlik edebilir. Vibratuar A, döküntülerle değil, cilt altı şişliklerle karakterizedir. A'de görülen döküntüler birleşme eğilimde olabilir. Özellikle bu döküntülerin göz kapaklarının çevresinde ayırımını yapmak zordur (19).

AÖ çok hızlı ilerleyebilir ve ağız, dil, larenkste olan şişlik solunum yolu obstrüksiyonuna neden olarak hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilir (6). Gastrointestinal sistem etkilenirse şiddetli bulantı, kusma ve karın ağrısı eşlik edebilir (1,25). Boyun ve abdomino-pelvik bölgeyi etkileyen akut semptomları olan hastalarda teşhis sırasında görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (8).

Alerjik AÖ, alerjene maruziyet sonrası genellikle ürtikerin eşlik ettiği nadir olarak ise asfiksini geliştirdiği klinikle kendini belli eder. Ataklar 24-48 saatte geriler (4).

HAÖ, tekrarlayan AÖ ataklarıyla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Sınırları net seçilemeyen ve ağrının eşlik etmediği ödem, plazmanın postkapiller venüllerden derinin dermal tabakaları arasına sızması ile oluşur. Bu sızıntı C1-INH adı verilen proteinin eksikliği veya yetersiz işlev görmesinden kaynaklanır (12). C1-INH eksikliği tekrarlayan AÖ nedenidir. Aile hikayesi olması, larenks ödemi veya kolik tarzında karın ağrısı olması HAÖ düşündürür. Emosyonel veya fiziksel travma HAÖ ataklarını tetikleyebilir. Ataklar 48-72 saat sürer ve epizotları inatçı periyot takip edebilmektedir. HAÖ'de tekrarlayan ürtikeryal lezyonlar görülmez (19). Tipik olarak karıncalanma hissi ve kaşıntı olmadan ödem gelişir. Heterozigot bireyde C1-INH düzeyleri doğumda %50 civarında olup, genellikle C1-INH düzeyi %35 altına düştükten sonra semptomlar başlar. Bu nedenle sıklıkla iki-üç yaşlarında AÖ atakları gelişir (12). Ataklar genellikle çocukluk döneminde başlayıp ergenlikte daha da sıklaşır, yetişkin döneminde atak sıklığı artarak ömür boyu devam eder (13). Yaş ilerledikçe atakların daha az ciddi olduğu bildirilmiştir (12). C1-INH düzeylerinde düşme ve klinik tablo oluşması genelde ilk iki dekada olur. Nadiren 70-80'li yaşlarda görülür. Ortalama başlangıç yaşı 13'tür. Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve aynı hastada yıllar içinde büyük oranda farklılık gösterebilir. Hastalık semptomları erken başlayan hastaların geç başlayan hastalara oranla genellikle hastalıkları daha ağır seyreder. Tedavi olmayan hastalarda atak her 7-14 günde bir görülebildiği gibi, bu hastalar yılda bir gibi daha seyrek atak yaşayabilirler (12,13). Bazı hastalarda ataklar acil bakım gerektiren ciddi boyutlarda olurken, bazı hastalarda herhangi bir tedavi gerekmeksizin düzelen ataklar olabilir. Her bir atağın nasıl başlayacağı ve başlangıç semptomları kestirilemediğinden, hastada anksiyete gelişebilir.

Atakların genelde prodrom safhası olur ve ataktan bir saat kadar önce karıncalanma hissedilir. Olguların 1/3'ünde deride eritema marginatum benzeri döküntü görülebilir ancak ürtikeryal plaklar eşlik etmez, döküntü kaşıntılı ve deriden kabarık değildir (12). Tip I-II HAÖ'de ana bulgu eritema marginatum benzeri döküntü iken, tip III HAÖ'de ana bulgu dilde tekrarlayıcı şişliktir (4). Ödem 12-36 saatte belirginleşir, daha sonraki 2-3 gün içinde geriler (13). Her atak 72-96 saat sürer ancak 24 saatten daha kısa süren veya 4-5 güne uzayabilen karın ağrısı ataklarıyla dokuz güne uzayabilen periferik AÖ görülebilir (12). AÖ ataklarının enfeksiyon, diş çekimi, cerrahi müdahaleler, travma, menstrüasyon, stres, oral kontraseptif kullanımı, anksiyete ve yorgunluk gibi faktörler tarafından tetiklenebileceği bildirilmiştir (18). Kadınlarda sıklıkla menstrüasyon sırasında atak oluşur. Hamilelik ve menapozda ise atak sıklığı azalır. Östrojen ve androjen tedavisi atakları artırır (26). Tüm vücut etkilenebileceği gibi sıklıkla ödem deri, lariks ve gastrointestinal sistemde görülür (13). Olguların %90'dan fazlası hayatlarının bir döneminde asimmetrik, kol ve bacaklarda geniş alanlara yayılan ekstremitelerde AÖ'yi tanımlar. Dudak, dil, orafarenks ve periorbital alanlardaki yüz şişliği yaklaşık %80 oranında görülür. Bu ödem barsak duvarında meydana gelirse şiddetli spazmotik abdominal ataklara neden olur. Abdominal ataklar tüm atakların %50 sine eşlik eder (12,27). Hastalar yıllarca tekrarlayan karın ağrısı şikayetleriyle acil servislere başvurabilir. Bulantı kusma eşlik edebilir. Batın muayenesinde barsak sesleri azalmış olup hassasiyet ve defans bulguları saptanabilir. HAÖ tanısı konmadan önce hastaların bir kısmı apendektomi ya da eksploratif laparotomi gibi gereksiz operasyonlar geçirmiş olabilir (27,28). Ataklar gelişirken, ödem sıvısının barsak duvarından barsak lümenine doğru geçişine bağlı olarak ishal gelişebilir (21). Ciddi akut HAÖ atağında sıvının ekstrasvasküler alanlara sekestre olmasıyla hipotansiyon gelişebilir (26). HAÖ'de atakların %1 gibi daha nadir kısmını oluşturanlarinks ödemi görülmesi, hayatı tehdit eden en ciddi komplikasyondur (12,29). HAÖ'li hastaların %50'den fazlası ömürlerinde en az bir kere larinks ödemi yaşarlar ve genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (12,30). Larinks ödemi eşlik eden vakaların %10 kadarında ileri hava yolu teknikleri gerektiren solunum sıkıntısı gelişebilmektedir (11). AÖ mesane ve üretra mukozasında ise idrar retansiyonu, ağrı ve anüriye neden olur. Nörolojik

etkilenmeye bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları, ataksi, hemiparezi ve nöbet gelişebilir. Bununla birlikte ağrılı kas şişlikleri, omuz, kalça şişliği, plevral efüzyon gibi bulgularla seyreden daha nadir ataklarda görülebilir (12).

Edinsel AÖ'e, HAÖ kliniğinde olduğu gibi ürtiker eşlik etmez. KLL ve lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda C1-INH'e karşı otoantikörler gelişebilir. Bunun sonucunda AÖ gelişebilir (9). EAÖ'de HAÖ'e benzer olarak atak süresi iki-beş gün arasında değişir. Hasta yüz, ekstremiteler ve genital bölgelerde kendini gösteren kaşıntısız ödem ve abdominal ağrı ile hastaneye başvurabilir. Atak esnasında üst solunum yolları, oral mukoza ve dilde oluşan ödem hayatı tehdit eder. EAÖ hastalarında ilk atak dördüncü dekattan sonra görülür. AÖ'in neden olduğu abdominal ağrı HAÖ hastalarının %80'inde görülürken, EAÖ hastalarının %50'sinden daha azında tespit edilir. Kutanöz AÖ, HAÖ hastalarında tipik olarak ekstremitelerde görülür. EAÖ'li hastalarda ise ekstremitelerde lokalize olabileceği gibi genellikle yüzde, özellikle de dil ve uvulada kendini gösterir (14).

ACEİ AÖ, dozdan bağımsız olarak ACEİ'in ilk kullanımında başlayabileceği gibi aylar veya yıllar sonrada gelişebilir. Bu nedenle sıklıkla tanısı atlanabilir. ACEİ kullanımı en sık tekrarlayan ilaç ilişkili AÖ nedenidir. HAÖ'den farklı olarak sıklıkla yüz, ağız mukozası, dil, dudak, farinks ve larinks gibi baş ve boyun bölgesinde görülür (10,17).

NSAİİ ilişkili AÖ'de akut alerjik AÖ'e benzer olarak genellikle dakikalar ve saatler içinde kutanöz ve mukozal ödem gelişir (17).

İdiopatik AÖ, 6-12 ay periyodu içinde nedeni bilinmeyen üç veya daha fazla AÖ atağı ile karakterizedir (2). Ataklara bazen ürtiker eşlik edebilir. Şişlik 48 saate kadar uzayabilir (4).

Anafilaksi, sağlı deride kaşıntı, ürtiker veya AÖ ile başlayan akut ve genellikle hayatı tehdit eden immunolojik bir reaksiyondur. Bronkospazm, laringeal ödem, hiperperistaltizm, hipotansiyon ve kardiyak aritmi eşlik edebilir. Antibiyotikler, özellikle penisilin, diğer ilaçlar ve kontrast ajanlar şiddetli anafilaktik reaksiyonların en sık nedenlerindedir (23). Astma, alerjik rinit, atopik dermatit görülen atopik bireyler, atopik olmayan bireylere göre idiyopatik anafilaksi açısından daha risklidir (18).

2.7.TANI

Hastanın tıbbi öyküsünde mutlaka ailesel ve daha önce benzer atak olup olmadığı, mevcut ilaçları, alerjene ve fiziksel uyarana maruz kalma öyküsü, atak zamanı sorgulanmalıdır (3).

AÖ tanısı genellikle klinik zemine göre yapılır. Laboratuvar tetkikleri, hastaya eşlik eden bulgu ve semptomlar doğrultusunda istenmelidir. AÖ tanısı hızlı bir ön değerlendirme, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile konulur (23).

Döküntülerin sıklığı, başlangıcı, tetikleyen faktörler, kaybolma süresi, atakların tekrarlama süresi sorgulanmalıdır. Lezyonların kaşıntılı veya ağrılı olup olmadığı, döküntülerin şekli, yeri ve dağılımı değerlendirilmelidir (11).

İlaç kullanımı, aile öyküsü ve tedaviye yanıt öyküsü sorulmalıdır (11,31). Semptomların gıdalar ve gıda katkı maddelerinin alınımı, alerjene teması, fiziksel uyarılar, böcek sokması, aspirin, NSAİİ, ACEİ gibi ilaç kullanımı sonrası gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır. Benzer klinik tablonun ailenin diğer bireylerinde de olup olmadığı öğrenilmelidir. Kişide var olan başka sistemik hastalıkları sorgulanmalıdır (9,11).

Fizik muayene, tanı konmasında anamneze yardımcı olur. Histamin veya bradikinin bağımlı AÖ olgularında hemodinamik parametreler sıklıkla normaldir. Nadir vakalarda, hipovolemik şoka bağlı hipotansiyon, taşikardi ve solunum yollarındaki ödeme bağlı stidor ve ses değişikliğinin eşlik ettiği solunum yetmezliği gelişebilir. Orofarengeal muayene ile dudak, dil, yumuşak damak ve posteriorfarinks ödemi saptanabilir. Histamin bağımlı AÖ'de kaşıntılı eritematöz ürtikeryal lezyonlar görülür (15).

Laboratuvar tetkiki, olarak tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimyasal tetkiklerin yanında, bazı otoantikolar ve infeksiyonlara yönelik serolojik testler ayırıcı tanı açısından yapılabilir (9). Tam kan sayımı ile parazit infeksiyonlarında ve bazı ilaç reaksiyonlarında eozinofili saptanabilir. İdrar tahlili ile idrar yolu infeksiyonu tespit edilebilir. Hematüri, proteinüri idrar yolu enfeksiyonu veya vaskülite bağlı böbrek tutulumunda görülebilir. Parazitoloji ile eozinofilisi açıklanamayan vakalarda dışkı incelemesi, gerekirse serolojik inceleme yapılır (11).

Genellikle çocukluk çağlarında başlayan, ürtikerin eşlik etmediği, zaman

zaman solunum sıkıntısı gelişen, tekrarlayan AÖ veya karın ağrısı atakları olan, aile öyküsü olan, hastalarda HAÖ hastalığından şüphe edilmelidir. Laboratuvar testleriyle tanı doğrulanmalıdır. Rutinlaboratuvar testleri HAÖ'de normaldir ve alerji testleri negatiftir. C4 düzeyi HAÖ'lü vakalarda hem ataklar sırasında hem de ataklar arasında düşük olur.C1 ve C3 düzeyleri ise normaldir. Bu nedenle C4 HAÖ tanısında iyi bir tarama testidir (12,28). C4 seviyesi normal ise C1-INH düzey ölçümü genellikle gereksizdir. Büyük oranda yalancı pozitiflik sonucundan dolayı C1-INH düzey testi her zaman ilk sıra tanı testi değildir (13). Nadir olarak ataklar sırasında C4 düzeyi normal sınırlarda bulunabilir (12). Serum C1-INH düzeyi ve fonksiyon ölçümü hem tanıyı koydurur, hem de Tip I ve Tip II HAÖ arasında ayırım yapılmasını sağlar. Tip I HAÖ'de C1-INH düzeyi düşük ve C1-INH fonksiyonu azalmıştır. Tip II HAÖ'de C1-INH düzeyi normal, C1-INH fonksiyonu azalmıştır. Hastaların C1-INH düzeylerinin %50 civarında olması hedeflenir. Ancak tedavi olmamış vakalarda C1-INH düzeyleri %5-30 arasındadır. Bu durumun C1 otoaktivasyonu sonucu C1-INH'ın tüketilmesi veya C1-INH mRNA'sının down regülasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. C1-INH düzeyi kliniğin şiddetiyle korele değildir (12,32). Tip III HAÖ'de C1-INH düzey ve fonksiyonu normaldir ve bir kısmında FXII mutasyonu bulunur. Bu nedenle Tip III HAÖ tanısında genetik araştırma gerekebilir (12,33,34). Akut abdominal HAÖ ataklarında karın ağrısına, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) abdominal HAÖ tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. BT tipik olarak barsak duvarında kalınlaşma ve asiti gösterir. Acil serviste yapılan yatak başı ultrasonu, intraperitonel serbest sıvı ve barsak duvarındaki ödemi gösteren alternatif görüntüleme yöntemidir (35).

EAÖ'in her iki alt tipinde C1-INH üretimi normaldir (2). C1q düzeyleri düşüktür (9,10). EAÖ'in her iki alt tipinde C1q seviyesi azalmış olup 95 kd C1-INH varlığına bağlı olarak EAÖ alt gruplara ayrılmıştır (10).

2.7.TEDAVİ

Hastalara tetikleyici faktörler, bu faktörlerden uzak durma, tedavi ve prognoz açısından bilgi verilmelidir. Genellikle antipruritik losyonlar ve tetikleyen ajanlardan uzak durmaları yeterli olabilir, ancak pek çok hastada sistemik ilaçların

kullanımı dahil ek müdahaleler gerekebilir (19). Akut AÖ atağında klinik tablo tamamen düzeline kadar havayolu güvenliği sağlanmalıdır (5). Akut atakta morbiditeyi ve olabilecek mortaliteyi azaltmak için hastaya en erken zamanda müdahale edilmelidir (36). Oksijenizasyon sağlanmalı, saturasyon takibi yapılmalı, hidrasyon ve gerekirse analjezik tedavi uygulanmalıdır (20).

Acil Tıp Amerikan Akademisi tarafından 2006 yılında yayınlanan Klinik Uygulama Klavuzunda ilk kez ‘akut ürtiker ve AÖ’ olan hastaların ilk değerlendirme ve tedavi sürecinde; antihistaminiklerin, kortikosteroidlerin ve epinefrinin alerjik AÖ’de kullanımı önerilmektedir, ancak ACEİ ilişkili AÖ dahil olmak üzere non-allerjik AÖ tedavisinde bu müdahalenin etkili olmadığı bildirilmektedir(3,37).

HAÖ tedavisinde diğer AÖ tedavisinde kullanılan kortikosteroid, antihistaminikler ve epinefrin etkili değildir. Tedavide korunma, akut atakların tedavisi, uzun süreli ve kısa süreli profilaksi esastır. HAÖ’li vakaların ataklardan kaorunmasını sağlamak için hastalığın hastalara ve hasta yakınlarına anlatılması gerekir. Hastalara atakları tetikleyen faktörlerden uzak durmasının gerekliliği öğretilmelidir. Larinks ödemi riskinden bahsedilmelidir. Diş çekimi gibi orofarinks girişimlerinin tehlikesi anlatılmalıdır. Bazı ilaçların özellikle doğum kontrol hapları, östrojen içeren hormon preparatları ve ACEİ’lerinin atakları tetikleyebileceği hatırlatılmalıdır. Hasta bireylerin aile bireyleri taranmalıdır. Bunun nedeni, tanı almamış bireylerde %50’lere ulaşan ölüm riskidir (12).

HAÖ akut tedavisinde eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak için hastalara taze donmuş plazma uygulanır. Birçok HAÖ’li vakada, ataklarda, 45 dakika içinde sıklıkla düzelmeye sağlanır; ancak bazı hastalar için plazmada bulunan kinin substratlarına bağlı olarak atak daha da kötüleşebilir (12). C1-INH preparatı bulunmaması durumunda iki ünite taze donmuş plazma verilebilir (5). Klinik düzeline kadar bu uygulama 2-4 saatte bir tekrarlanabilir. İçerdiği substrat proteinleri semptomların daha da kötüleşmesine neden olabilir. Bununla birlikte kan yolu ile bulaşan hastalıklar görülebilir, transfüzyon reaksiyonları ve transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı gelişebilir (36).

Ülkemizde akut atak tedavisinde taze donmuş plazma ve rekombinant C1 INH preparatı olan Ceter® 1000 IU olarak kullanılmaktadır (28). C1 INH

preparatının oda ısısında, yavaş infuzyon (1ml/dakika) olacak şekilde verilmesi gerekir. 500-2000 IU C1 INH preparatının intravenöz verilmesinden sonra ataklar 30-60 dakika içinde düzelmeye başlar. Yarılanma süresi 36-48 saattir (12). C1 INH'ın yan etkileri nadirdir. Yan etki olarak anafilaktoid reaksiyon, antikor oluşması, lokalize kızarıklık, ateş, baş ağrısı, yorgunluk gelişebilir (38,39).

Bir diğer C1-INH preparatı Berinert® akut atak tedavisinde kullanılmaktadır (20). 20 IU/kg Berinert® koruyucu ve yararlı doz olarak kabul edilmektedir. Berinert® genellikle iyi tolere edilir. Baş ağrısı, abdominal ağrı, bulantı, kusma ve kas ağrıları görülebilen yan etkilerdir (36).

Rekombinant C1-INH preparatı olan Rhucin® transgenik tavşanlardan elde edilmektedir. Akut ataklarda 100 IU/kg Rhucin® kullanılması önerilmektedir. Bu ilacın ciddi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir. Etkisi 30-60 dakikada başlar ve çoğu atak 4 saat içinde sonlanır. Yarılanma ömrü 3 saattir (40).

HAÖ atakları esas olarak kinin oluşturan sistemle ilişkilidir. Yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşturan enzim kallikreindir. Kallikreini inhibe eden yeni bir peptid Ecalantide (DX-88)'dir. Plazma kallikreinin güçlü ve spesifik inhibitörü olan bu yeni peptit akut atakları etkili bir şekilde düzeltir (12,41). Kallikrein inhibisyonu, bradikinin üretimi ve azalması arasındaki dengeyi sağlamada yardımcı olur (3). DX-88 subkütan uygulanma avantajına sahip olup 30 mg dozunda uygulanır. Etkisi 149 dakikada başlar ve ciddi bir yan etkiye neden olmamaktadır (42). Nadirde olsa en sık karşılaşılan yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve ishaldir (43). Bu ilaç henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Ürünün dondurulmuş olması nedeniyle bazı hastalarda alerjik reaksiyona yol açabilmesi ve kısa yarılanma ömrü gibi dez avantajları ilacın kullanımıyla ilgili bazı kısıtlamalara sebep olmaktadır (12).

Kinin yolağı inhibitörlerinden olan Icatibant (Firazyr®) bradikinin iki reseptörünün (BK2R) güçlü ve spesifik inhibitörüdür. HAÖ ve ACEİ AÖ tedavisinde kullanımı mevcuttur (3). Uygulama sonrası semptomlarda klinik olarak anlamlı düzelme 76 dakikada meydana gelir (44). Subkütan uygulama avantajına sahiptir. Bu ilaç adrenalın otoenjektörlerinde olduğu gibi önceden hazırlanmış şırınga şeklinde bulunur. Oda ısısında saklanabilir. Bazı hastalarda Icatibant kullanımına bağlı olarak enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, transaminaz

enzimlerinde yükselme gibi yan etkiler görülebilir (3,45,46). Yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle rebound atak için potansiyel zemin oluşturabilir (12).

Hayat kalitesi bozulan ve solunum yolu atağı gibi şiddetli atak özgeçmiş olan hastalara uzun süreli profilaksi uygulanmalıdır. Uzun süreli profilakside üç grup ilaç kullanımdadır. Bunlar anaboliksteroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörleridir. HAÖ'de androjenler ile uzun süreli profilaksi atak sayısını azaltılabilir (47,48). Danazol C1-INH mRNA seviyesini artırır. 500 mg gibi yüksek dozlarda 5-10 gün süreyle kullanıldığında cerrahi ve dental işlem öncesi profilaksi sağlayabilir (49). Yakın zaman içinde, C1 inhibitörü olan Cinryze®'in, HAÖ profilaksisinde kullanılmasına onay verilmiştir. Androjenleri tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanılmasının uygun olmadığı hastalar için Cinryze® bir fırsat olmuştur. Bu durumda 1000 IU C1 inhibitörün her üç veya dört günde bir uygulanması önerilmektedir (58).

HAÖ ataklarını tetiklediği bilinen diş çekimi veya diğer cerrahi girişimler sırasında veya travmadan hemen sonra hastaların akut atak geçirmelerini önlemeye yönelik kısa süreli profilaksi tedavisi uygulanır (28). AÖ atakları sıklıkla işlem sonrası 4-30 saat içinde gelişir. Cerrahi girişimden 1-6 saat öncesinde 10-20 U/kg veya 1000 U C1-INH uygulanması önerilmektedir. Danazolun akut atak sırasında kullanımı sınırlıdır. Cerrahi girişimden 5-7 gün önce günde üç defa oral yolla 200 mg danazol ve girişimden sonraki 2 gün daha aynı dozda danazol tedavisi önerilir. Androjenlerin kısa süreli profilakside kullanılmasında oluşan yan etkileri çok azdır. Danazol düşük dansiteli lipoprotein düzeyini artırıcı, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini ise azaltıcı yan etkiye sahiptir (50,51). Danazol tedavisi sırasında kilo artışı, hipertansiyon, dislipidemi, akne, menstural düzensizlikler, virilizasyon, büyüme plaklarında erken kapanma görülebilir. Androjen ilişkili yan etkiler doz bağımlıdır (36). Danazol kullanıma bağlı olarak hepatoma ve hepatoselülerkarsinoma gelişim riski düşüktür (52,53). Androjenler daha ucuz ve ulaşımı daha kolaydır ancak gebe ve emziren kadınlara önerilmemektedir (36).

Epsilon aminokaproik asit ve traneksamikasit gibi antifibrinolitik ajanların HAÖ akut atak sayısını düşürdüğü gösterilmiştir (54,55). Bu ajanların plazmin inhibisyon yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir (56). Bu ajanların kullanımına

bağlı olarak kreatin fosfokinaz seviyesinde artış, kas güçsüzlüğü ve ağrı gibi yan etkileri görülebilir (57).

İdiopatik AÖ olan hastalarda uzun süreli antihistaminik verilebilir. Düzelmeye olmayan vakalarda ek olarak düşük dozda steroid tedavisinin bir süre kullanımı yararlı olabilir (9).

EAÖ Tip I tedavisinde taze donmuş plazma veya C1-INH'nin replasmanı gerekir. Bazı hastalar infuzyonlara karşı direnç geliştirebilir. Bu durumda aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitiklerin faydası olur. Androjenlerin EAÖ Tip I'de faydası mevcutken, EAÖ Tip II'de faydası yoktur. İmmunosupresif tedavinin, EAÖ tip II' de antikor yapımını engelleyerek etkili olduğu gösterilmiştir (23).

ACEİ AÖ tedavisinde acil tedavi uygulamalarında ilk sırada, antihistaminikler (H1 ve H2 blokörler), kortikosteroidler ve daha az olarak epinefrin kullanılmaktadır. Bradikinin, substance P dahil proinflatuar peptit salgılamada etkili olduğu için mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. Bu nedenle antihistaminik tedavinin de ACEİ AÖ tedavisinde rol oynadığı düşünülmektedir (3,59,60). Bradikinin, ACEİ'nin antihipertansif etkilerinin oluşmasında majör rol oynar. Bradikininin B2 reseptör antagonisti olan İcatibant, ACEİ'nin antihipertansif etkilerinin azaltır ve ACEİ AÖ de kullanılabilir (3). Taze donmuş plazma, ACE (kininaz II) içerir ve bradikinin azalmasını sağlayarak AÖ kliniğinin düzelmesinde katkıda bulunur (61). Bununla birlikte ilk aşamada bradikinin artışıyla ödem daha da kötüleşebilir. Bunun sebebi, taze donmuş plazmanın aynı zamanda bradikinin substratı olan kininojeni içermesidir (62,63). ACEİ AÖ'de Ecalantide'nin güvenilir kullanımı ve etkili tedavisi ile ilgili Faz 2 çalışmaları devam etmektedir (64,65).

Anafilaksi gibi şiddetli reaksiyonlarda solunum ve kardiyak desteğe ihtiyaç vardır. Erişkinlerde 1/1000 yoğunluktaki epinefrin, 0.01 mg/kg maximum 0.5 mg olacak şekilde her 5-20 dakikada bir intramuskuler verilebilir. Bununla birlikte oksijen tedavisi, intravenöz sıvı replasmanı ve vasopressor ilaçlar da gerekebilir (5). Klinik çok hızlı ilerleyerek entübasyon veya trakeostomi ihtiyacı doğabilir. Ek olarak antihistaminikler veya kortikosteroidler intravenöz olarak her altı saate bir iki veya dört doz şeklinde verilebilir. Antihistaminik olarak 25-50 mg

hidroksizin veya difenhidramin, kortikosteroid olarak 250 mg hidrokortizon veya 50 mg metilprednizolon uygulanabilir (23).



III-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için öncelikle 18.03.2016 tarihinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Etik Kurul izni (Karar No: 2016/212) alındı. Çalışmaya 15.04.2016 ile 30.11.2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne anjioödem tanısı ile başvuran hastalar dahil edildi. Araştırma kapsamında değerlendirilen hastalara çalışma konusu ile ilgili bilgi verilerek, yazılı onam alındı. Çalışmaya toplam 100 hasta (46 kadın -54 erkek) dahil edildi.

Anjioödem ile Acil Servisimize başvuran hastaların takibinde, iki sayfadan oluşan " Acil Servise Anjioödem ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi " başlıklı form kullanıldı. Bu form sayesinde hastalarla ilgili olarak aşağıda belirtmiş olduğumuz bilgiler elde edildi: hastanın protokol numarası, yaşı, cinsiyeti, mesleği, acil servisine başvuru tarihi, ilk atak tarihi, atak sayısı, özgeçmişi, soygeçmişi, kullandığı ilaçlar, başvuru şikayeti, şikayetlerin başlama zamanı, anjioödeme neden olabilecek hastayla ilişki durumları (gebelik, menstrüasyon, hormon replasmanı, ilaç kullanımı, sigara, alkol kullanımı, travma, enfeksiyon, anksiyete, fiziksel stres, gıda alımı, operasyon, diş çekimi, böcek sokması, kontrast madde maruziyeti), hastanın vital bulguları, fizik muayene bulguları, pozitif tetkik sonuçları, diğer bölümlerle konsülte edilip edilmediği, hastaya başlanan tedavi, hastanın tedaviye yanıtı, hastaneye yatış veya taburculuk durumu.

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, yüzde, standart sapma) kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, bağımsız çoklu grupların ortanca değerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin yüzde dağılımlarının karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Değerlendirmeler SPSS V20 programında yapılmış olup $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

IV-BULGULAR

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 15.04.2016 ile 30.11.2016 tarihleri arasında anjioödem yakınmaları ile başvuran toplam 100 hasta değerlendirildi.

Belirtilen bu zaman diliminde, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine toplam hasta başvurusu 69417 hasta olup, bunların içerisinde anjioödem tanısı alan hasta oranı %0.144 olarak tespit edildi. Araştırma grubundaki 100 hastanın 46'sı (%46) kadın, 54'ü (%54) erkekti. Çalışmamıza 18 yaş üstü AÖ hastaları dahil edilmiş olup, hasta grubunun yaş ortalaması $41,48 \pm 14,097$ yıl (min: 19 - max: 86) olarak hesaplandı.

Çalışmamızı yaptığımız zaman dilimi içinde hastaların kliniğimize başvurma zamanları değerlendirildiğinde hastaların çoğunlukla mevsimsel geçiş dönemlerinde (nisan-mayıs ve eylül) servisimize başvurduğu saptandı. 100 hastanın aylara göre dağılımları incelendiğinde; Nisan ayında %28, Mayıs ayında %23, Haziran ayında %18, Temmuz ayında %7, Ağustos ayında %2, Eylül ayında %12, Ekim ayında %5, Kasım ayında %5 şeklinde olduğu tespit edildi(Tablo-II).

Tablo-II: Aylara göre anjioödem görülme sıklığı

Aylar	Hasta Sayısı Yüzde değeri (%)
Nisan	28
Mayıs	23
Haziran	18
Temmuz	7
Ağustos	2
Eylül	12
Ekim	5
Kasım	5
Toplam	100

AÖ nedeni ile Acil servise başvuran hastaların mesleki durumları incelendiğinde; 100 hastanın 49'unun (49) çalıştığı, 51'inin (%51) ise herhangi bir işte çalışmadığı belirlendi. Çalışanlar içinde en sık karşılaşılan meslek grubunun

memur (23; %23), çalışmayanlarda ise ev hanımı (35; %35) olduğu tespit edildi. AÖ şikayeti ile başvuran hastaların mesleki dağılımlarının; %35 ev hanımı, %15 esnaf, %23 memur, %9 emekli, %7 öğrenci, %11 işçi şeklinde olduğu belirlendi.

Acil servisine başvuran AÖ'li hastalarda, ürtiker görülüp görülmediği incelendiğinde hastaların %78'inde ürtiker eşlik etmemekteydi. Bu parametreye cinsiyet faktörünün etkisi araştırıldığında erkek hastaların %45.5'inde, bayan hastaların ise %54.5'inde ürtiker belirlendi. Çalışmadaki AÖ'li hastalarda ürtikerin AÖ'e eşlik edip etmemesi açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.363$). Mevsimsel farklılıkların AÖ'li hastalarda ürtiker görülüp görülmemesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde; mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.40$). Araştırma grubundaki hastaların acil servise başvuru saatleri saat 24.00-12.00 arası ve saat 12.00-24.00 arası olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Başvuru saatinin AÖ'li hastaların ürtiker şikayeti olup olmaması üzerine hiçbir etkisinin olmadığı istatistiksel olarak belirlendi ($p=0.39$). Ürtiker eşlik etmeyen AÖ'li hastaların yaş ortalaması 42.59 ± 14.54 ve ürtiker eşlik eden AÖ'li hastaların yaş ortalaması 37.55 ± 11.85 olarak hesaplandı (Tablo-III).

AÖ tanısı ile acil serviste değerlendirilen hastaların %45'nin ilk atağını yaşadığı tespit edildi. Tüm AÖ'li hastalarda atak sayısı ortalaması 4.06 ± 7.53 olarak hesaplandı. Atak sayısı ürtiker görülme durumuna göre değerlendirildiğinde, ürtiker eşlik eden hastaların atak sayısı ortalaması 6.40 ± 9.70 olarak, ürtiker eşlik etmeyen hastalarda ise ortalama atak sayısı 3.39 ± 6.72 olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi ($p=0.005$) (Tablo-III). Yaş ile ataksayısı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. ($r=0.035$, $p=0.732$).

Çalışmanın zaman dilim içinde AÖ'li hastaların atak sayısı ile mevsimler arasındaki ilişki incelendiğinde; yaz mevsiminde (Haziran-Temmuz-Ağustos) ortalama atak sayısı 7.81 ± 12.56 , ilkbahar (Nisan-Mayıs) ve sonbahar (Eylül-Ekim-Kasım) mevsimlerinde sırasıyla ortalama atak sayısı 2.80 ± 3.98 ve 2.36 ± 3.04 olarak tespit edildi. Yaz aylarında atak sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi ($p=0.020$).

Tablo-III: Çeşitli anjioödem grubundaki dermografik veriler

Demografi	AÖ Total (n:100)	AÖ ürtikersiz (n:78)	AÖ ürtikerli (n:22)	P
Cinsiyet (sayı:%)				
Kadın	46 (46)	34 (43.6)	12 (54.5)	0.363
Erkek	54 (54)	44 (56.4)	10 (45.5)	
Ay				
İlkbahar	51 (51)	40 (51.3)	11 (50.0)	0.403
Yaz	27 (27)	19 (24.4)	8 (36.4)	
Sonbahar	22 (22)	19 (24.4)	3 (13.6)	
Saat				
24-12	51 (51)	38 (48.7)	13 (59.1)	0.390
12-24	49 (49)	40 (51.3)	9 (40.9)	
Yaş:ortalama ± SS	41.48±14.09	42.59±14.54	37.55±11.85	0.134
Atak sayısı ± SS	4.06±7.53	3.39±6.72	6.40 ±9.70	0.005

SS: Standart sapma

Acil servise başvuran AÖ'li hastalar semptomları yönünden değerlendirildiğinde; hastaların büyük bir çoğunluğunda şişlik şikayetinin (%93) olduğu, sadece bir hastanın ise kusma şikayeti ile başvurduğu belirlendi. Çalışmamızda kullandığımız değerlendirme formundaki semptomlar ile ürtiker eşlik edip etmemesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sadece karın ağrısı semptomunun ürtikerli ve ürtikersiz grup arasında sayısal farklılık gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0.009), (Tablo-IV).

Ayrıca genel olarak değerlendirdiğimizde, hastaların %2'si anaflaksi tablosu ile başvurmuş olup ürtiker eşlik etmemekteydi. Başvuran hiçbir hastada bilinç değişikliği görülmedi. Kaşıntı (%54) ve kızarıklık (%53) AÖ ile başvuran hastaların yarısından çoğunda bulunmakla beraber ürtiker eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında klinik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.304, p=0.036) (Tablo-IV).

Tablo-IV. Anjioödem ile ilişkili semptomlar

Semptom	AÖ Total (n:100)	AÖ ürtikersiz (n:78)	AÖ ürtikerli (n:22)	P
Kaşıntı	54 (54)	40 (51.3)	14 (63.6)	0.304
Kızarıklık	53 (53)	37 (47.4)	16 (72.7)	0.036
Şişlik	93 (93)	72 (92.3)	21 (95.5)	0.609
Nefes darlığı	28 (28)	22 (28.2)	6 (27,3)	0.931
Karın ağrısı	4 (4)	1 (1.3)	3 (13.6)	0.009
Bulantı	4 (4)	4 (5.1)	0 (0)	0.278
Kusma	1 (1)	1 (1.3)	0 (0)	-
İshal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Anaflaksi	2 (2)	2 (2.6)	0 (0)	0.128
Bilinç değişikliği	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Kliniğimize başvuran AÖ'li hastaların, başvurudaki ödem yerleşim yerleri anatomik olarak değerlendirildiğinde, en sık periorbital bölgede (%48) ve dudakta (%48), en az ise batında (%1) olduğu belirlendi. Hastalar ürtikerli ve ürtikersiz olarak iki gruba ayrıldığında ise semptomların anatomik yerleşimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo-V, Şekil-4).

Atak sayısı ile semptomların anatomik yerleşim yerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; sadece solunum sistemi bulgusu olanların ortalama atak sayısı 14.50 ± 14.84 olarak, solunum sistemi bulguları olmayanların ortalama atak sayısı 3.84 ± 7.30 olarak belirlendi ve aralarındaki sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$).

Tablo-V: Ürtiker eşlik eden ve etmeyen anjioödem gruplarının fizik muayene verileri

Fizik muayene	AÖ Total (n:100)	AÖ ürtiker eşlik etmeyen (n:78)	AÖ ürtiker eşlik eden (n:22)	P
Periorbital ödem	48 (48)	39 (50.0)	9 (40.9)	0.451
Dudakta ödem	48 (48)	38 (48.7)	10 (45.5)	0.787
Makroglossi	4 (4)	3 (3.8)	1 (4.5)	0.882
Uvula ödemi	43 (43)	37 (47.4)	6 (27.3)	0.092
Ekstremitte bulgusu	37 (37)	25 (32.1)	12 (54.5)	0.050
Batın bulgusu	1 (1)	1 (1.3)	0 (0)	0.594
Genital bulgu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Solunum sistemi bulgusu	2 (2)	2 (2.6)	0 (0)	0.448



Şekil 4: İlaç kullanım sonrasında periorbital şikayet ile başvuran AÖ hastası

Çalışmamızdaki AÖ'li hastalar, özgeçmişlerinde var olan kronik hastalıklarına göre değerlendirildiğinde; en sık atopi (%31) , ürtiker (%22) ve hipertansiyon (HT) (%12) belirlendi. Hasta grubunda en az rastlanan kronik hastalıklar ise kalp yetmezliği, otoimmün hastalık, epilepsi, aplastik anemi ve ailesel Akdeniz ateşidir(%1) (Tablo-VI).

Hastalardaki atak sayısı ile özgeçmişlerinde yer alan hastalıklar arasındaki ilişkiler incelendiğinde; atopi öyküsü olan hastalarda ortalama atak sayısı 8.45 ± 12.07 , atopi öyküsü olmayanlarda ise 2.08 ± 2.34 olarak hesaplandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Benzer şekilde ürtiker öyküsü olanlarda ortalama atak sayısı 6.40 ± 9.70 , olmayanlarda 3.39 ± 6.72 olarak belirlendi ve ürtiker öyküsü ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0.005$).

HT, diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği (KY), FMF, otoimmün hastalık, malignite, aplastik anemi, hepatit B taşıyıcısı gibi kronik hastalıkları olan AÖ hastalarda atak sayısı ile kronik hastalıkları arasında anlamlı ilişkilere tespit edilmedi.

Tablo-VI: Anjioödem ile başvuran hastaların özgeçmiş dağılımları

Kronik hastalıklar	N	%
Atopi	31	31
Ürtiker	22	22
Hipertansiyon	12	12
Diabetes mellitus	7	7
Koroner arter hastalığı	7	7
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	4	4
Hereditör Anjioödem	4	4
Malignite	3	3
Hepatit B taşıyıcılığı	3	3
Kalp yetmezliği	1	1
Otoimmün hastalık	1	1
Epilepsi	1	1
Aplastik anemi	1	1
Ailevi Akdeniz Ateşi	1	1

Çalışmamızdaki AÖ'li hastaların kliniğimize başvuru sebeplerini incelediğimizde en sık karşılaşılan nedenin ilaç kullanımı (%52) olduğunu belirledik. İlaç kullanımına bağlı AÖ'de en sık karşılaşılan %23 ile NSAII ilaçlar, en az karşılaşılanlar ise soğuk algınlığı ilaçları, hormon replasmanları ve demir preparatlarıdır (%1). Çalışma grubumuzda AÖ gelişimine neden olan diğer faktörler ise; saç boyası kullanımı, epilasyon, fiziksel stres, kontrast madde alınımı, enfeksiyon, diş çekimi, böcek sokması, gıda alınımı, anksiyete, sigara kullanımı ve alkol kullanımıdır (Tablo-VII). Yukarıda belirtmiş olduğumuz nedenler arasında sigara kullanım öyküsünün (%10) ön plana çıktığını belirledik. Ayrıca AÖ kliniği ile servisimize başvuran hastaların %34'ünün şikayetinin nedeni bilinmemekteydi. Değerlendirme formumuzda bulunan operasyon öyküsü, travma ve gebelik gibi nedenler hiçbir hastamızın anamnezinde tespit edilmedi (Tablo-VII).

İlaç kullanımı olmayan AÖ hastalarında görülen atak sayısı ortalaması 5.35 ± 9.34 olarak saptandı ($p=0.083$). İstatistiksel olarak ilaç kullanımı olan hastaların atak sayısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmazken klinik olarak atak sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi.

Anksiyeteye bağlı AÖ gelişen hastaların atak sayısı ortalama 13.12 ± 14.01 olarak belirlenirken, anksiyetesi olmayan hastaların atak sayısı ortalama 3.27 ± 6.2 olarak hesaplandı. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($P=0.002$).

Tablo-VII'de gösterildiği gibi AÖ nedenleri arasında en sık karşılaşılan sebebin %52 ile ilaç kullanımı olduğunu belirlemiştik. Bu parametreyi ilaçların etken maddelerine göre genişlettiğimizde NSAII ilaçlar arasında Deksetopifen'in (%7) en sık AÖ nedeni olduğu belirlendi. Antibiyotikler arasında ise %2'lik oranlarla trimetoprim sülfametoksazol, penisilin ve siprofloksasin kullanımı ön plana çıkmaktaydı. Antiviral ajan olarak ise asiklovir'in 2 hastada AÖ'e neden olduğu belirlendi (Tablo-VIII). ACEII olan fosinopril (%1) ve anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartanmedoksomil (%2) kullanımında AÖ sebep olduğu tespit edildi (Tablo-VIII).

Tablo -VII: Anjioödem ile ilişkili durumlar

İlişkili durumu	N	%
1. İlaç kullanımı	52	52
NSAİİ	23	23
Antibiyotik	11	11
Analjezik (parasetamol)	6	6
Anjiyotensin II reseptör antagonisti	2	2
Antiviral	2	2
Antidepresan	2	2
Kontrast madde	2	2
ACEİ	1	1
Soğuk algınlığı ilaçları	1	1
Hormon replasmanı	1	1
Demir prepatı	1	1
2. Sigara	10	10
3. Anksiyete	8	8
4. Gıda alımı	6	6
5. Enfeksiyon	4	4
6. Diş çekimi	4	4
7. Böcek sokması	4	4
8. Fiziksel stres	2	2
9. Menstrüasyon	1	1
10. Saç boyası	1	1
11. Epilasyon	1	1
12. Alkol	1	1
13. Operasyon	0	0
14. Travma	0	0
15. Bilinmeyen	34	34

Tablo-VIII: Anjioödem'e neden olan ilaçların etken maddelerine göre yüzdeleri

İlaç etken Madde	N	%
Analjezikler		
Etodolak	1	1
Metamizol Sodyum	1	1
Naproksen sodyum	1	1
Parasetamolklorfeniraminmaleat	1	1
Asetamisin	1	1
Asetilsalikasit	2	2
Feniramidol HCL	2	2
Diklofenak sodyum	2	2
Flurbiprofen	3	3
İbuprofen	3	3
Parasetamol	6	6
Deksetoprofen	7	7
Antibiyotikler		
Doksisiklin	1	1
Sefuroksimaksetil	1	1
Amoksisilin	1	1
Gemifloksasin	1	1
Moksifloksasin	1	1
Trimetaoprim sulfametoksazol	2	2
Penisilin	2	2
Siprofloksasin	2	2
Antihipertansifler		
Fosinopril	1	1
Olmesartanmedoksomil	1	1
Olmesartanmedoksomilhidroklortiazid	1	1
Fe preparatı	1	1
Progesteron	1	1
Bupropion HCL	1	1
Escitoloprom	1	1
Asiklovir	2	2

Çalışmada yer alan 100 AÖ'li hastanın vital bulguları değerlendirildiğinde; vücut ısısı ortalaması $36.4 \pm 0.48^{\circ}\text{C}$, nabız ortalaması $89 \pm 15.07/\text{dak}$, kan basıncı sistol ve diastolde sırasıyla ortalama 128.92 ± 18.66 ve 78.09 ± 12.55 mmHg, solunum sayısı ortalaması 18.80 ± 2.23 /dak, O_2 saturasyonu ortalaması $\% 97.06 \pm 1.54$ olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil olan sadece 2 hasta hipotansifti. 10 hastanın solunum sayısı ise 20/dak'dan fazlaydı ve bu hastalar takipneikti. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların glasgow koma skoru (GKS) 15 olarak hesaplandı (Tablo-IX).

Tablo-IX: Anjiödem ile kliniğimize başvuran hastaların fizik muayene (FM) vital bulguları

FM	Min-Max	Ort±SS
Ateş ($^{\circ}\text{C}$)	36- 38.6	36.4 ± 0.48
Nabız (/dak)	62-135	89 ± 15.07
Kan basıncı (mmHg)		
Sistolik	80-200	128.92 ± 18.66
Diastolik	50-121	78.09 ± 12.55
Solunum sayısı (soluk/dak)	12-26	18.80 ± 2.23
O_2 saturasyonu (%)	92-100	97.06 ± 1.54
GKS	15-15	15 ± 0.0

Çalışmamızda AÖ ile başvuran hastaların minimum ve maximum kan değerleri tespit edildi. Elde edilen laboratuvar bulgularına göre; beyaz küre (WBC) ortalaması $9.80 \pm 3.88 \times 10^3/\mu\text{L}$, Eozinofil ortalaması $\% 1.72 \pm 2.12$, Hemoglobin ortalaması 14.15 ± 2.12 g/dl, Hematokrit ortalaması $\% 42.68 \pm 5.77$, Platelet ortalaması $262.56 \pm 72.89 \times 10^3/\mu\text{L}$, kan üre azotu (BUN) ortalaması 14.28 ± 6.71 mg/dl, kreatinin ortalaması 0.83 ± 0.22 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST) ortalaması 24.02 ± 12.33 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) ortalaması 24.24 ± 18.78 U/L olarak tespit edildi. 12 hastada eozinofili belirlendi (Tablo-X).

Tablo-X: Anjioödem hastalarının kan laboratuvar değerleri

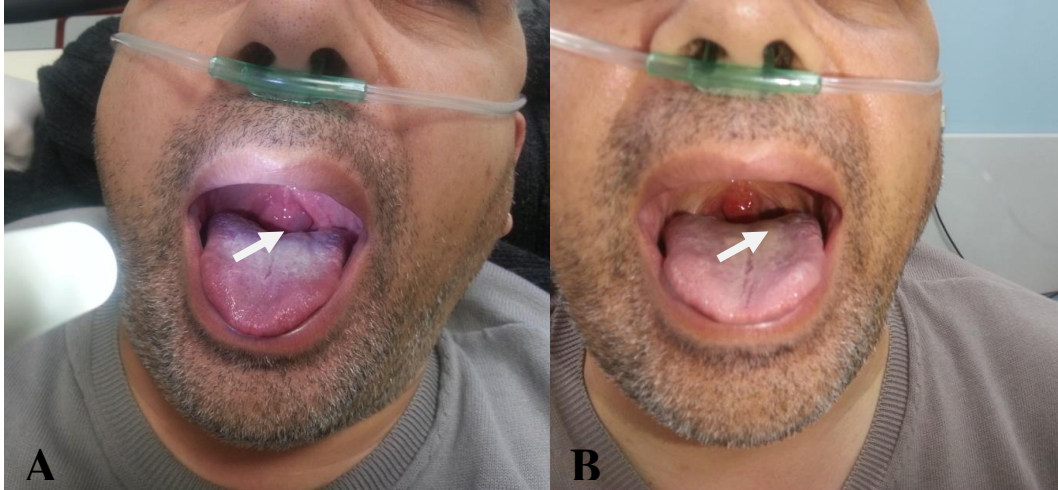
Lab	Min-Max	Ort±SS
WBC (10 ³ /µL)	1.79-23.98	9.80±3.88
Eozinofil (%)	0.08-16.20	1.72±2.12
Hemoglobin (g/dl)	7.2-19	14.15±2.12
Hematokrit (%)	25.7-58.5	42.68±5.77
Platelet (10 ³ /µL)	14-524	262.56±72.89
BUN (mg/dl)	5.6-46.7	14.28±6.71
Kreatinin (mg/dl)	0.38-1.58	0.83±0.22
AST (U/L)	11-73	24.02±12.33
ALT (U/L)	6-103	24.24±18.78

WBC: beyaz küre, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz

Çalışmaya katılan tüm hastalara antihistaminik (feniraminmaleat) ve kortikosteroid (metilprednisolon sodyum süksinat) tedavisi uygulandı. Kortikosteroid dozu 1 mg/kg olacak şekilde hesaplandı. Steroid yan etkisinden koruma amaçlı H2 reseptör antagonisti olan ranitidin tedaviye eklendi. Antihistaminik ve kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan %67 hastada tedaviye 1:1,000 adrenalin 0.01mg/kg, intramuskuler (uyuk laterali) eklendi. Adrenalin tedavisine cevap vermeyen 3 hastaya TDP verildi. Yukarıda belirttiğimiz tedavilere cevap vermeyen 3 hastaya ise C1 esteraz inhibitörü (500 IU flakon) toplam 1.000 Ü olacak şekilde intravenöz yoldan uygulandı (Tablo-XI, Şekil-5).

Tablo-XI: Anjioödem şikayeti ile acil serviste başvuran hastalara uygulanan tedavi dağılımları

Tedavi	%
Antihistaminik ilaç	100
Steroid	100
Adrenalin	67
TDP	3
C1 inhibitörü	3



Şekil 5: A) NSAII kullanım sonrası uvulada ciddi ödem, B) C1 esteraz inhibitörü kullanım sonrası uvulanın fizik muayene görünümü

Acil servise başvuran 100 AÖ hastasının %89'u dermatoloji bölümüne, %7'si diğer bölümlere (kulak-burun-boğaz, göğüs alerji, enfeksiyon hastalıkları) konsülte edildi. Çalışma grubunda bulunan 100 hastanın 73'ü hastaneye yatırıldı, 27'si ise acil servisten taburcu edildi. Hiçbir hastada ölüm görülmedi (Tablo-XII).

Tablo-XII: Anjioödem hastalarının konsultasyon ve acil serviste sonlanış dağılımları

Konsultasyon (%)	
Dermatoloji	89
Diğer bölümler	7
Sonlanış (%)	
Yatış	73
Taburculuk	27

V-TARTIŞMA

AÖ subkutanöz dokuda veya üst solunum sistemi veya gastrointestinal mukozada lokalize ödem ile karakterize bir hastalıktır. Larenks tutulumu AÖ'li hastalarda hava yolu açıklığını tehdit eder ve müdahale edilmezse ölümcül olabilir. Akut AÖ ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. AÖ'in, bir dizi proinflatuvar mediatörler ile farklı patolojik mekanizmaların neden olduğu çeşitli alt formları mevcuttur. Acil Servis hekimleri tarafından AÖ'li hastalarla ilgili hızlı anamnez alınması ve eşlik eden bulguların mümkün olduğunca hızlı şekilde tanımlanması ve eş zamanlı olarak hızlı tedavi uygulanması önem arz etmektedir. Acil servise başvuran AÖ hastalarında hemodinamik ve vital parametreler değerlendirilmeli, sistemik fizik muayene dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Mevcut klinik tablo ile altta yatan patofizyolojiye göre en uygun tedavi hedeflenmelidir (5). Hastanın ilgili bölüm ile konsültasyonu planlanıp gerekirse hastaneye yatırılması yapılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Hizmetleri Araştırmaları Ajansı ve Sağlık Hizmetleri Maliyet ve Kullanım Projesinin (AHRQ-HCUP) 2007 Ulusal Acil Servis Örneğinde (NEDS), AÖ şikayeti ile acil servise başvuran hasta sayısının yıllık 112.105, HAÖ'li hasta sayısının ise 2282 (1.87 HAÖ ve 91.64 AÖ vakası / 100.000 acil servis ziyareti) olduğu rapor edilmiştir (66). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde 2016 yılında yapmış olduğumuz 7 aylık çalışma sürecinde; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine hasta başvurusu toplam 69417 adet olup, bu hastalar içerisinde AÖ yakınması ile başvuran hasta oranı %0.144 olarak tespit edildi. Bu zaman diliminde başvuran AÖ hastalarının sadece %4'ünde HAÖ öyküsü mevcuttu.

Iwamoto ve arkadaşları (67) 2009 yılında Japonya'da bulunan 1389 hastane ve 5240 bölümde anket araştırması yapmışlardır. Belirlemiş oldukları 411 hastanın AÖ tiplerinin dağılımlarını şu şekilde tespit etmişlerdir: %46 idiopatik , %12 HAÖ tip I ve II, %2 HAÖ tip III, %8 EAÖ, %8 ACEİ AÖ ve %24 ACEİ dışında tetikleyen nedenlere bağlı AÖ. Zingale ve arkadaşlarının (68) 1993-2003 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada hastaneye başvuran 776 AÖ'li hastayı AÖ nedenlerine göre sınıflandırmışlardır. Tanımlamalarına göre dış ajanlara bağlı

(ilaç, böcek sokması veya gıda alımı) AÖ'ü 124 (%16) hastada, ACEİ kullanımına baēlı AÖ'ü 85 (%11) hastada, otoimmün hastalık veya enfeksiyona baēlı AÖ'ü 55 (%7) hastada, C1 INH eksikliēine baēlı AÖ'ü 197 (%25) hastada rapor etmiş olup, 315 (%41) hastanın etyolojisinin belirlenemediēini bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki, 100 AÖ hastasının AÖ nedenlerinin daēılımına bakacak olursak; alerjenlere baēlı AÖ'ü hastaların; % 4'ünde böcek sokması (arı), % 6'sında gıda alımı (balık ve baharat tüketimi), %24'ünde ilaç kullanımı (%11 antibiyotik, %6 analjezik, %2 antiviral ve antidepresan ilaç, %1 soēuk algınlıēı ilacı, hormon replasman ve demir preparatı), %1'inde saç boyası kullanımı ve epilasyon uygulaması öyküsü saptandı. Non-alerjen etkenlerden ACEİ kullanımı %1, anjiotensin II reseptör antogonisti kullanımı %2 ve NSAİI kullanımı %23, kontrast madde maruziyeti %2 hastada tespit edildi. %34 hastanın AÖ nedeni tespit edilemeyip idiyatik grup olarak sınıflandırıldı. HAÖ öyküsü 4 hastada mevcuttu. Eş zamanlı olarak başvuran %4 AÖ hastasında enfeksiyon ve/veya diş çekim öyküsü mevcuttu. Çalışmamız ile diēer çalışmalardaki AÖ nedenleri arasındaki farklılıkların, çalışmaların yapıldıēı zaman ve sürenin, çalışmaların yapıldıēı coērafi koşulların, toplumların yaşama şekillerinin (köy ve şehir tipi yaşam), költürel yapılarının (beslenme alışkanlıkları, eēitim düzeyleri) farklılıēından kaynaklandıēını düşünmekteyiz.

Bork ve arkadaşları (27) C1 INH eksikliēi mevcut olan 221 AÖ hastanın atakları esnasında oluşan klinik semptomlar ile ilgili yapmış oldukları anket çalışmasında, klinik semptomların ortalama başlangıç yaşının 11.2 ± 7.7 yıl olduēunu, hastalıēın tüm ödem epizodlarının %97.4'ünde ekstremite, yüz, genital veya gövdede meydana geldiēini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, hastalarda, larinks ödemi (%0.9), yumuşak damak ödemi (%0.6), makroglossi (%0.3), baş ağrısı epizodları (% 0.7) görölmüş olup göēüs (%0.2), kaslar (%0.4), eklemler (%0.1), böbrekler (%0.1) ve özofagus (%0.05) diēer etkilenen bölümler olarak tespit edilmiştir. Kadınların AÖ atakları esnasında oluşan klinik seyrin erkeklerden daha şiddetli olduēunu ve ayrıca klinik belirtileri erken başlayan hastaların klinik seyrinin klinik belirtileri geç başlayan hastalardan daha şiddetli olduēu rapor edilmiştir (27). Bizim yaptıēımız çalışmada, AÖ tanısı ile acil serviste deēerlendirilen hastaların büyük çoēunluēunun (%45) ilk AÖ ataēını

yaşadığı ve atak sayısı ortalamasının 4.06 ± 7.53 olduğu tespit edildi. Hastalarda en sık periorbital (%48) ve dudakta (%48) ödem belirlenirken diğer bölgelerde görülme sıklığı sırasına göre uvula ödemi %43, ekstremitte bulgusu %37, makroglossi %4, solunum sistemi bulgusu %2, batında bulgu %1 hastada görüldü. Hiçbir hastada genital bölge bulgusu saptanmadı. Çalışmalar arasındaki farklılığın, bireysel nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kadın ve erkekler arasında atak sayısı açısından fark tespit edilmedi.

Champion ve arkadaşlarının (69) yapmış olduğu çalışmada, 554 ürtiker hastasının %49'una AÖ'in eşlik ettiği, %11 hastada AÖ'in tek başına seyrettiği tespit edilmiştir. Sabroe ve arkadaşları (70) İngiltere'de yaptığı çalışmada 107 kronik ürtiker hastasının 93'üne (%87) AÖ'in eşlik ettiği bildirilmiştir. Kozel ve arkadaşları (71) yapmış olduğu araştırmada, 220 AÖ hastasının sadece 10'unda klinik olarak tek başına AÖ tespit ederken, %59 hastada idiopatik ürtiker ve AÖ'in klinik olarak beraber olduğu bildirmiştir. Nettis ve arkadaşları (72) ürtiker etyolojisi ve klinik sınıflandırılması ile ilgili yaptığı 4 yıllık çalışmada, 562 ürtiker hastasının %9'unda AÖ'in eşlik ettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, hastaların %22'sine ürtiker eşlik etmekteydi. Bu parametreye cinsiyet faktörünün etkisi araştırıldığında ise erkek hastaların %45.5'inde, bayan hastaların ise %54.5'inde ürtiker belirlendi. Çalışmalarda AÖ'li hastalarda ürtiker eşlik edip etmemesi durumu ile ilgili farklılıklar mevcuttur. Bu farklılığın, AÖ nedenlerinin (alerjik veya non alerjik) farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde alerjik nedenlere bağlı oluşan AÖ'e ürtikerin eşlik etme oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (3).

İlaç kullanımına bağlı AÖ'de en sık karşılaşılan ilaçlar; NSAII, ACEİ, Anjiotensin II reseptör antagonistleri, antibiyotikler, radyokontrast maddeler, proton pompa inhibitörleri, statinler, fibrinolitik ajanlar, östrojenler, diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri ve psikotropik ilaçlardır (17). NSAII arasında da asetil salisilik asit ve ibuprofen ön plana çıkmaktadır. %0.3-0.9 popülasyonda NSAII ve asetilsalisilik asite intolerans görülmektedir. Ancak NSAII ve asetil salisilik asite bağlı AÖ görülme sıklığı ile ilgili kesin rakamlar mevcut değildir (17). Çalışmamızda AÖ nedenleri arasında en sık karşılaşılan sebebin % 52 oran ile ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. NSAII ilaçlar arasında Deksetoprofen (%7)

kullanımı, en sık AÖ nedeni olarak belirlendi. Diğer NSAİİ ilaçları arasında flurbiprofen ve ibuprofen %3, diklofenak sodyum, asetilsalisilat ve feranimadol HCL %2, etodolak, metamizol sodyum, naproksen sodyum ve asetaminofen %1 oranında AÖ oluşumuna neden olmaktadır.

Bork ve arkadaşlarının (73) tekrarlayan AÖ atakları olan 516 kadın hasta ile yapmış olduğu kohort çalışmasında, oral kontraseptif veya hormon kullanımının, HAÖ Tip I (%63), III (%62) ve idiopatik AÖ (%4) olan 46 kadın hastada belirtileri tetiklediği veya şiddetlendirdiğini tespit edilmiştir. Visy ve arkadaşlarının(74) 78 HAÖ'li hasta ile yapmış olduğu bir yıllık çalışmada, kan progesteron düzeyleri yüksek olan HAÖ tanılı kadın hastalarda, AÖ atak sayısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisimizde yapmış olduğumuz çalışmada hormon kullanımı (progesteron) ve menstruasyon öyküsü olan birer AÖ hastası mevcut olup oral kontraseptif kullanım veya gebelik öyküsü olan hastamız yoktu.

Çalışmalarda ilaç kullanıma bağlı AÖ gelişme durumu bildirilmiş olup (17,24), benzer şekilde bizim çalışmamızda ilaç kullanımına bağlı AÖ belirlendi. Araştırmamızda AÖ nedenleri arasında en sık karşılaşılan sebebin %52 oran ile ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. Araştırmalar arasındaki sayısal farklılıkların nedeninin çalışmaya katılan hasta sayıları, hastalar arasındaki genetiksel farklılıklar ve ilaç kullanımı bilgi düzeyindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

ACEİ AÖ, dozdan bağımsız ilk ACEİ kullanımında başlayabileceği gibi aylar veya yıllar sonrada gelişebilir. Bu nedenle sıklıkla tanısı atlanabilir. ACEİ AÖ, en sık tekrarlayan ilaç ilişkili AÖ nedenidir. HAÖ'den farklı olarak sıklıkla yüz, ağız mukozası, dil, dudak, farinks ve larinks gibi baş ve boyun bölgesinde ödem görülür (10,17). Banerji ve arkadaşları (75) yapmış oldukları çalışmada acil servise başvuran 220 AÖ hastasının %30'unda neden olarak ACEİ kullanımını saptanmışlardır. Bu hastalarda en sık görülen bulguların nefes darlığı, dudak ve dil şişmesi ve larinks ödemi olduğu bildirilmiştir. Hastaların büyük bir kısmının (%58) direkt olarak acil servisten taburcu edildiği, %12 hastanın servise ve %11 hastanın yoğun bakım ünitesine yatırıldığı ve %18 hastanın ise gözlem altında (<24 saat) tutulduğu belirtilmiştir. Bluestin ve arkadaşları (76) yaptığı 5 yıllık

araştırmada 166 AÖ'li hastanın %30'unun (50 hasta) ACEİ AÖ'li olarak hastaneye başvurduğunu bildirmiştir. Hastaların 65 yaş üzeri olup ürtiker veya kaşıntının AÖ'e eşlik etmediği tespit edilmiştir ($p<.001$). Malde ve arkadaşları (77) 2007 yılında yaptıkları çalışmada 64 ACEİ AÖ hastasının ortalama yaşının 60.2 olduğunu (yaş aralığı, 32-92 yıl), kadınlar (%60) ve Afrikalı Amerikalıların (%69) daha sık etkilenmiş olduğunu ve semptomların en sık dudak ve dilde mevcut olduğunu bildirmiştir. ACEİ AÖ hastalarının 51'inde AÖ atağının tekrarlama zamanı ortalama 1.8 yıl olarak tespit edilmiştir. Ancak AÖ tedavisinin birinci ayında 13 hasta (%25) ve birinci haftasında ise 6 hastada (%12) AÖ atağının tekrarladığı tespit edilmiştir. Hiçbir hastada trakeostomi gerekmediği ve ölüm olmadığı bildirilmiştir. Miller ve arkadaşları (78) 1999 yılında yapmış oldukları çalışmada ACEİ başlanmış 195.192 hastanın % 20'sinde ilacı ilk kullanırken AÖ geliştiğini tespit etmiştir. Olguların %55'inin ACEİ ilk kullanımından 90 gün sonra gerçekleştiği ancak 1 yıldan daha uzun süreli kullanımla riskin yükseldiği tespit edilmiştir. ACEİ AÖ görölme sıklığının siyah ırkta diğer ırklara göre yaklaşık 4 kat daha fazla, kadınlarda %50 ve diyabetlilerde ise %12 daha düşük olduğu bulunmuştur. Kronik KY ve KAH hastalarında ACEİ AÖ görölme sıklığı sırayla %1.22 ve %1.31 olarak belirlenirken DM öyküsü olan hastalarda bu sıklık %0.88 olarak tespit edilmiştir. AÖ ile ilgili başka bir çalışmada, ACEİ AÖ hastalığının %0.3 (25 /8576 hasta) oranında, Anjiyotensin II reseptör antagonisti bağlı oluşan AÖ'in ise daha az oranda görüldüğu (10 /8542hasta -%0.1) bildirilmiştir (79). Thompson ve arkadaşlarının (80) yapmış olduğu araştırmada; Virginia Hastanesine 1 Haziran1984-1 Ağustos 1991 yılları arasında başvuran 36 ACEİ AÖ hastasının ikisi entübe edilmiş, birine nazal airway uygulanmış, üçüne trakeostomi açılmış ve diğer 30 hastaya medikal tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise; ACEİ olan Fosinopril (%1) ve Anjiyotensin II reseptör antagonisti olan Olmesartanmedoksomil'in (%2) uzun yıllar kullanımından sonra AÖ klinik tablosunun oluştuğu tespit edildi. ACEİ kullanan kadın hasta ve Anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanan kadın ve erkek hastada özgeçmişlerinde DM mevcut değildi. ACEİ AÖ hastalarının yaş ortalaması 58 olup, hastalar dudakta ödem, makroglossi, uvula ödemi şikayetleriyle 18.00 ve 21.00 saatleri arasında acil servisimize başvurdu.

Hastalardan birinde AÖ'e ürtikeryal lezyon eşlik etmekteydi. 2 hastamız dermatoloji servisine yatırıldı. Kliniği gerileyen diğer hastamız ise gözlem sonrası (<24 saat) taburcu edildi.

Huang (81) 2004 yılında 63 HAÖ'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, HAÖ'li hastaların %60'ında (n = 38) tip 1 HAÖ, %16'sında (n = 10) tip 2 HAÖ mevcut olduğunu, % 24'ünde (n=15) ise AÖ alt formunun bilinmediği bildirilmiştir. Belirtilerin başlangıç zamanın, çoğunlukla, gençlik yıllarında olduğu ve tanılarının, semptomların başlangıcından 3.8 - 7.8 yıl sonra koyulduğusaptanmıştır. Hastalarda en sık görülen semptomların, karın ağrısı ve şişlik (%70), ekstremitelerde şişme (%45) ve üst solunum yolu kapanması (%25) olarak bildirilmiştir. Alerjik belirtiler hastaların sadece %11.7'sinde mevcut olup sadece bir hastada (%1.6) hipotansiyon geliştiği saptanmıştır. Hastaların, AÖ atağı nedeniyle, yılda ortalama 4.7 defa acil servise müracat ettiği ve hastaların yaklaşık dörtte birinde acil serviste anafilaksi tedavisi gördüğü bildirilmiştir. Iwamoto ve arkadaşları (82) 2009 yılında Japonya'da HAÖ'li hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; HAÖ tip I ve II hastalarının % 54'ünde yüzde şişlik, %42'sinde boğazda rahatsızlık hissi ve %37'sinde abdominal şikayetler olduğunu belirlemiştir. Akut HAÖ atağı ile başvuran %29 hastaya C1 INH konsantre tedavisi uygulanmıştır (17,67). Avrupa Hereditör Anjioödem Hastalık Yüklü Araştırmasında (HAE-BOIS-Avrupa); 186 HAÖ hastanın %35'inin İspanya, %38'inin Almanya ve %27'sinin Danimarka kökenli olduğu bildirilmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğunun (%61) kadın olduğu ve neredeyse tüm hastaların (n = 150,% 91) evde akut atakları tedavi etmek için ilaç kullandığı saptanmıştır. Toplam 109 hastanın (%66) atak tedavisinde, plazmadan türetilen C1 inhibitörü ve / veya B2 bradikinin reseptör antagonisti kullanıldığı saptanmıştır. 164 hastanın 120'sinde çalışma durumlarının dağılımına bakıldığında 73 hastanın tam gün, 21 hastanın yarım gün çalıştığı, 7 hastanın okuduğu, 19 hastanın ise hem okuyup hem de çalıştığı tespit edilmiştir. Son AÖ atağının, AÖ hastalarının günlük aktivitelerini ortalama 4-12 saat engellemiş olduğu tespit edilmiştir. Agostoni ve arkadaşları (83) 235 AÖ hastası ile yapmış olduğu çalışmada 226 hastanın HAÖ hastası olduğu ve bu hastalardan 80 hastanın ise aile öyküsü olmadığını bildirilmiştir. Bu hastalarda semptomların genelde 2. dekatta görüldüğü

saptanmıştır. Belirtilerin sıklığı hastadan hastaya değişkenlik göstermiş olup ancak birkaç hastanın hayatları boyunca asemptomatik kaldığı tespit edilmiştir. Laringeal spazm semptomu ile başvuran 67 HAÖ hastası ile abdominal semptomlarla başvuran 15 HAÖ hastasına C1 INH konsantre tedavisi uygulanmış olup 30-90 dakika içinde hastaların semptomlarının gerilediği tespit edilmiştir. Craig ve arkadaşları(84), ortalama 24 aylık zaman diliminde, 1085 HAÖ tanılı vaka üzerinde yapmış oldukları çalışmada, 57 HAÖ hastasının C1-INH konsantresi ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Bu hastaların başvuru semptomlarının ortalama 15.5 saatte (laringeal semptomlar için en kısa: 5.8 saat; karın, periferik ve yüz semptomları için 12.8-26.6 saat) gerilediği bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 100 AÖ'li hasta içinde HAÖ öyküsü olan sadece 4 erkek hasta mevcut olup yaş ortalaması 36.75 olarak hesaplandı. Tüm HAÖ öyküsü olan hastalarımızın ailelerinde de HAÖ öyküsü mevcuttu. İki hastanın 25. AÖ atağı ile acil servise başvururken, diğer iki hastanın 3. AÖ atağı ile başvurduğu saptandı. Hastaların evinde C1 INH konsantresi mevcut olduğu öğrenildi. Atak oluşum zamanları saat 01.00 ve 19.00 olarak değişim göstermekteydi. 2 hasta dudakta ödem, 1 hasta uvulada ödem ve 1 hasta ise periorbital ödem şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Dudakta ödemi olan bir hastada ürtikeryal lezyonlar eşlik etmekteydi. 2 HAÖ hastasının klinik tablosunu anksiyete tetiklemiş olup diğer ikisinin tetikleyici sebepleri bilinmemekteydi. Hastaların hiçbirinde hipotansiyon tespit edilmedi, 3 hastada ise taşikardi mevcuttu. HAÖ öyküsü olan 4 hastadan sadece 1 hastaya C1 INH konsantresi tedavisi verildi. Tüm HAÖ akut atakla gelen hastalar, dermatoloji kliniği ile konsulte edildi, 3 hastanın dermatoloji servisine yatırışı yapıldı, bir hasta ise acil serviste 24 saat gözlem sonrası şifayla taburcu edildi. Bu 4 HAÖ hastasının mesleki durumlarına bakıldığında, ikisinin memur, diğerlerinin ise esnaf ve işçi olduğu öğrenildi. Bu hastaların akut atak ile acil servise başvuru sonrası, en az 24 saatlik, günlük aktivite ve iş gücü verimliliği eksilmiş oldu. Çalışmamızdaki, HAÖ'li hastalarımız değerlendirildiğinde; iş gücü kaybı, başvuru sırasındaki semptom benzerliği, tedavi sırasında uygulanan yöntemler, hastanede takip süresi ve sonuçları açısından elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumluluk sağlamaktaydı.

Scheirey ve arkadaşları (85), ACEİ kullanan ve şiddetli karın ağrısı

nedeniyle acil servise başvuran 20 hastaya, ACEİ ile indüklenen ince bağırsak anjiödeminin ayırıcı tanısının yapılması amaçlı abdominal BT tetkiki uygulanmıştır. BT bulgusu olarak tüm hastalarda asit belirlenmiş, ince barsak duvar kalınlaşması ve hafif dilatasyon saptanmıştır. Christine ve arkadaşları (35), karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran 2 HAÖ hastasına yaptıkları yatak başı batın ultrasonografi’de intraperitoneal serbest sıvı ve barsak duvar kalınlaşmasını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece 4 AÖ (HAÖ öyküsü olan 1 AÖ) hastasının semptomlarına karın ağrısı eşlik etmekteydi. Akut batın bulguları olmayan ve gözlem esnasında şikayetleri gerileyen hastalara ayırıcı tanı amaçlı görüntüleme yapılmadı.

AHRQ-HCUP 2007 Ulusal Acil Servis Örneğinde (NEDS), AÖ şikayeti ile acil servise başvuran hasta sayısının yıllık 112.105 olarak tespit edilmiştir. HAÖ hastalarının %45’inin ve AÖ hastalarının %18.3’ünün hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir (66). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi’nde 2016 yılında yapmış olduğumuz 7 aylık çalışma sürecinde, AÖ yakınması ile başvuran hasta oranı %0.144 olarak tespit edildi. Bu zaman diliminde başvuran AÖ hastalarının sadece %4’ünde HAÖ öyküsü mevcuttu. Çalışma grubuna dahil olan 100 AÖ’li hastanın %73’ü hastaneye yatırılırken, %27’i ise acil serviste tedavi edilerek taburcu edildi.

VI-SONUÇLAR

1. Acil servise 18 yaş ve üzeri tüm erişkin başvuruları içinde AÖ yakınmalar ile başvuran hasta sayısı oranı % 0.144 olarak tespit edildi.
2. Araştırma grubundaki 100 hastanın % 46'sı kadın, %54'ü erkek bireylerden oluşmaktaydı. K / E oranı 0.85 idi.
3. Hastaların genel yaş ortalaması 41.48 ± 14.097 yıl (19- 86) olarak saptandı.
4. Hastaların en sık Nisan (%28) ve Mayıs (%23) aylarında AÖ nedeniyle acil servise başvurduğu tespit edildi.
5. Hastaların %49'unun çalıştığı, %51'inin ise herhangi bir işte çalışmadığı belirlendi. Çalışan grupta en sık karşılaşılan meslek grubunun memur (%23), çalışmayan grupta ise ev hanımı (% 35) olduğu tespit edildi.
6. AÖ ile tanısı ile acil serviste değerlendirilen hastaların büyük bir çoğunluğunun (%45) ilk AÖ atağını yaşadığı tespit edildi. Hastaların atak sayısı ortalaması 4.06 ± 7.53 olarak hesaplandı.
7. Hastaların özgeçmişlerinde yer alan en sık kronik hastalıklar atopi (%31), ürtiker (%22) ve HT (% 12) olarak belirlendi. 4 hastada HAÖ öyküsü mevcuttu.
8. Çalışmamızda en sık başvuru yakınması vücutta şişlikti. Bu şişlikler (ödem), anatomik lokalizasyon olarak %48 periorbital bölge ve dudakta tespit edildi. İkinci sıklıkta (%43) uvula ödemi yer almaktaydı. Hastaların sadece %22'sinde ürtiker'in AÖ'e eşlik ettiği dikkati çekmekteydi.
9. Atağın gelişmesine neden olan faktörler içindeen sık (%52) ilaçların olduğunu belirledik. %34 hastada ise tetikleyici sebep tespit edilemedi.
10. İlaç kullanımına bağlı oluşan AÖ'de en sık (%23) karşılaşılan ilaç NSAIİ'lerdi. Antibiyotik kullanımının %11, parasetamol kullanımının %6 hastada AÖ atağına neden olduğu belirlendi.
11. Çalışmaya dahil olan AÖ hastalarının %10'u takipneik, %2'si hipotansifti ve 12 AÖ hastasının laboratuvar bulgusunda eozinofili saptandı.
12. Ürtiker eşlik eden hastaların atak sayısının, ürtiker eşlik etmeyen hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.005$).

13. Yaz aylarında atak sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi (p=0.020).
14. Ürtiker eşlik eden AÖ hastalarında, ürtiker eşlik etmeyenlere göre daha sık, sadece karın ağrısı semptomunun olduğu belirlendi (p=0.009).
15. Sadece solunum sistemi bulgusu olan hastaların ortalama atak sayısının, solunum sistemi bulguları olmayanların ortalama atak sayısından daha çok olduğu bulundu (p=0.039).
16. Özgeçmişlerinde atopi ve ürtiker öyküsü olan hastalarda ortalama atak sayısının, olmayanlardandaha fazla olduğu tespit edildi (p<0.001, p=0.005).
17. Anksiyeteye bağlı AÖ gelişen hastaların atak sayısı ortalaması, anksiyetesi olmayan hastaların atak sayısından daha yüksek tespit edildi (p=0.002).
18. AÖ ile acil servisimize başvuran tüm hastalara antihistaminik ve steroid tedavisi uygulandı. Adrenalin %67 hastaya, TDP ve C1 INH konsantresi ise %3 hastaya uygulandı.
19. Acil servise başvuran 100 AÖ hastasının %89'u dermatoloji kliniğine konsülte edildi. Konsülte edilen hastalardan 73'ü hastaneye yatırıldı ve 27 hasta ise acil servisten şifayla taburcu edildi. Hiçbir hasta kritik veya mortal seyretmedi.
20. Tüm bu bulguların ışığında, AÖ ile acil serviste çok sık karşılaşılmasa da hastaların klinikleri hızla kötüleşip ölümcül seyredebilir. Hastaların eş zamanlı değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Özellikle acil servis hekimlerinin, AÖ hastalarının anamnez, öz ve soygeçmişleriyle ilgili bilgileri derinleştirmesi hastalığın sınıflandırılmasını ve böylece en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesini sağlayabilir. Bunun yanında, AÖ atağına sebep olan ilaç kullanımı, anksiyete gibi faktörlerin tespit edilmesi ve geçiş mevsimlerinde tedbir alınması, hastaların ataklardan korunmasında büyük yarar sağlayabilir.

VII-ÖZET

Amaç: Anjioödem (AÖ) genellikle subkutan dokuda belirginleşen, ayrıca solunum ve gastrointetinal sistem submukozal tabakasında geçici, lokalize ödem ile karakterize bir hastalıktır. AÖ, vücudun herhangi bir yerinde görülse de en çok ekstremiteler, yüz, genital organlar, hava yolların ve gastrointestinal sistemde görülür. AÖ tanısı hızlı bir ön değerlendirme, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Akut atakta morbidite ve olası mortaliteyi azaltmak için, hastaya en erken zamanda müdahale edilmelidir. Çalışmamızda, acil servise AÖ ile başvuran hastaların demografik veri, semptom, bulgu, atak durumları, tetikleyici faktörler, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tedavi ve acil serviste sonlanmış şeklinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç – Yöntem: Çalışmaya 15.04.2016 ile 30.11.2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 18 yaş üstü AÖ klinik tablosu ile başvuran hastalar dahil edildi. Bu hastaların demografik (yaş, cinsiyet, meslek, acil servise başvuru zamanı) ve klinik özellikleri (ilk atak tarihi, atak sayısı, özgeçmiş, soygeçmiş, başvuru şikayeti, şikayetlerin başlama zamanı, anjioödeme neden olabilecek durumlar, fizik muayene bulguları, pozitif laboratuvar sonuçları, konsültasyon durumu, tedavi, yatış veya taburculuk durumu) hazırlanan form ile değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS V20 programına aktarıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Withney U, bağımsız çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi kullanıldı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 46'sı kadın olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41.48 ± 14.097 yıl olarak saptandı. AÖ hastalarının, tüm acil servis başvurularına oranı %0.70 idi. Hastaların %49'u çalışankişilerden oluşmakta idi. Hastaların çoğunlukla (%63) mevsimsel geçiş dönemlerinde (nisan-mayıs ve eylül) acil servise başvurduğu saptandı. %45 hastanın ilk atağını yaşadığı tespit edildi ve ortalama atak sayısı 4.06 ± 7.53 olarak saptandı. Atak sayılarının ürtiker eşlik eden, özgeçmişinde atopi ve ürtiker bulunan ve solunum sistemi bulgusu olan hastalarda daha fazla olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Hastaların

%93'ünde şişlik şikayeti mevcuttu ve %54 oranında kaşıntı ve kızarıklık eşlik etmekte idi. Ödem en sık periorbital bölge ve dudakta görüldü. Hastaların özgeçmişinde en sık atopi (%31), ürtiker (%22) ve hipertansiyon (%12) tespit edildi. AÖ atağının en sık nedeni ilaç kullanımı (%52) olarak belirlendi. Bunların ensık (%23) nonsteroid antinflamatuar ilaçlar olduğu tespit edildi. %34 hastada atağa neden olabilecek bir neden tespit edilmedi. Hastalarda eozinofili (%12) dışında anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı. Tüm hastalara antihistaminik ve steroid tedavisi uygulandı. Adrenalin %67 hastaya, TDP ve C1 INH konsantresi ise %3 hastaya uygulandı. %89 hasta dermatoloji kliniği ile konsülte edildi. 73 hasta hospitalize edildi. Mortal bir durumla karşılaşılmadı

Sonuç: AÖ ile acil serviste çok sık karşılaşılsa da hastaların klinikleri hızla kötüleşip ölümcül seyredebilir. Hastaların eş zamanlı değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Özellikle acil servis hekimlerinin, AÖ hastalarının anamnez, öz ve soygeçmişleriyle ilgili bilgileri derinleştirmesi hastalığın sınıflandırılmasını ve böylece en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesini sağlayabilir. Bunun yanında, AÖ atağına sebep olan ilaç kullanımı, anksiyete gibi faktörlerin tespit edilmesi ve geçiş mevsimlerinde tedbir alınması, hastaların ataklardan korunmasında büyük yarar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Anjioödem, herediter anjioödem, acil servis, ürtiker, C1 inhibitörü

VIII-SUMMARY

EVALUATION OF THE PATIENTS WHO APPLY TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH ANGIOEDEMA

Aims: Angioedema (AO) is a disorder which is usually seen in the subcutaneous tissue characterized by edema, which is temporarily localized in the submucosal layer in the respiratory and gastrointestinal system. Angioedema occurs most often in the extremities, the face, the genital organs, the airways and the gastrointestinal tract, although it is seen anywhere in the body. The diagnosis of angioedema is made by a quick preliminary evaluation, detailed history and physical examination. The patient should be intervened at the earliest time to reduce morbidity and possible mortality in an acute attack. The aim of this study is to investigate the demographic data, symptoms, signs, episodes, trigger factors, laboratory and radiological findings of the patients applied to the emergency service because of angioedema, treatments applied to the patients and their responds to the treatments

Material-Method: Between 15.04.2016 and 30.11.2016, Erciyes University Medical Faculty Hospital Emergency Service included in the study patients who applied with a clinical chart of angioedema above 18 years of age. The demographic (age, gender, occupation, emergency service admission time) and clinical characteristics (first episode history, number of episodes, resume, family history, complaints, time to start complaints, angioedema, physical examination findings, positive laboratory results, consultation status, treatment, hospitalization or discharge status) of these patients were evaluated with a prepared form. The obtained data were transferred to the SPSS V20 program. Data analysis descriptive statistics, comparison of two independent groups the Mann-Whitney U, for the comparison of multiple independent groups Kruskal-Wallis and for the comparison of categorical data the Chi-square test were used. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 100 angioedema patients were included in the study, 46 of whom were women. The mean age of the patients was calculated as $41.48 \pm$

14.097 years. The proportion of AO patients to all Emergency Departments was 0.70% . 49% of the patients were working. It was found that the patients mostly (%63) applied to the emergency services during the seasonal transition periods (April-May and September). 45% of the patients experienced the first attack and the mean number of attacks was 4.06 ± 7.53 . It was found that the number of attacks was higher in patients with urticaria, patients with atopy and urticaria in their history, and those with respiratory system ($p < 0.05$). 93% of the patients were complaining of swelling and 54% of the patients complained of itching and redness. Edema was most commonly seen in the periorbital region and on the lips. Atopy (31%), urticaria (22%) and hypertension (12%) were the most common in the patients' resume. Drug use (52%) was the most frequent cause of AO. The most common of these was found to be nonsteroid antiinflammatory drugs (23%). The cause of the complaint in 34% of the patients was unknown. There were no abnormal laboratory findings except eosinophilia (12%). All patients received antihistamine and steroid therapy. Adrenalin was administered in 67% of patients, TDP and C1 INH in 3% of patients. 89% of patients has been consulted with dermatology department. 73 patients were hospitalized. No mortal condition encountered.

Conclusion: Although angioedema is rarely encountered with emergency care, patients' clinics may worsen rapidly and become fatal. Simultaneous evaluation and treatment of patients will be life-saving. Deeping the information about the anamnesis, self and family history of AO patients, especially emergency care physicians, can help to classify the disease and thus determine the most appropriate treatment approach. In addition, the use of drugs that cause angioedema attacks, detection of factors such as anxiety and measures taken in the transitional seasons, can be of great benefit in protecting the patients from the attacks.

Key Words: Angioedema, hereditary angioedema, emergency department, urticaria, C1 inhibitor

IX-KAYNAKLAR

1. Satkiene D, Kavoliuniene A, Petrauskiene I, Sirvyte R. Tongue angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor (diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(6):570-73.
2. Wilkerson RG, Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract* 2012; 14(11):1-21.
3. Lewis LM, Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med* 2013; 45(5):789-96.
4. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med*. 2012; 6;5(1):39.
5. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, Bethune C. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2013; 20(1):10-7.
6. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, Marino P, Montano N, Morselli C, Ottaviani F, Perricone R, Triggiani M, Zanichelli A. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 2014; 9(1):85-92.
7. Vázquez Nava F, Almeida Arvizu VM, Sánchez Nuncio HR, Villanueva Carreto Mde L, Guidos Fogelbach GA. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico. *Rev Alerg Mex* 2004; 51(5):181-8.
8. Gakhal MS, Marcotte GV. Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol* 2015; 22:83–90.
9. Sin A. Akut ürtiker ve anjioödem. 7. Ulusal iç hastalıkları kongresi 2005.
10. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373–388.
11. Kılıç G, Güler N. Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem. *Çocuk Dergisi* 2009; 9(2):68-75.

12. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Gökmen NM, Taşkapan O, Ardeniz Ö, Özdemir Ö. Herediter anjiyoödem. *Asthma Allergy Immunol* 2010;8:125-138.
13. Moellman JJ, Bernstein JA. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an emergency medicine perspective. *J Emerg Med* 2012;43(2):391-400.
14. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):14.
15. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, Collins SP, Craig TJ, Lumry WR, Nowak R, Pines JM, Raja AS, Riedl M, Ward MJ, Zuraw BL, Diercks D, Hiestand B, Campbell RL, Schneider S, Sinert R. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014; 21(4):469-84.
16. Wade J, Barkley TW. Hereditary Angioedema: An Emergency Nursing Perspective. *J Emerg Nurs* 2015; 41(5):391-5.
17. Inomata N. Recent Advances in Drug-Induced Angioedema. *Allergol Int* 2012; 61:545-557.
18. Cüre E, Şahin M. Herediter anjiyoödemli bir olgu. *Genel Tıp Derg* 2006;16(4):191-194.
19. Sarıcaoğlu H, Başkan EB. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2012.
20. Kesici S, Ulusoy H, Demirci Y, Kayır S, Tuna V, Kesici U. Herediter anjiyoödem tip II; olgu sunumu. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2012; 34: 476-480.
21. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo GJ, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(5):333-47.

22. Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:2–6.
23. Aydemir H. Andrews deri hastalıkları klinik dermatoloji. İstanbul: İstanbul medikal yayıncılık, 2008.
24. Aydın Ö, Yayla B, Mola F. Anjiotensin II reseptör antagonisti (valsartan) kullanımına bağlı anjiödem. *KBB-Forum* 2004;3(4):134-136.
25. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE: Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope* 2001; 111;1729-31.
26. Meşçi B, Mehtap Tınazlı M, Aytekin Oğuz A. Herediter anjiödem. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011; 26(1):39-41.
27. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74.
28. Özçeker D, Tamay Z, Çitak A, Bulut M, Güler N. Çocuklarda Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Herediter Anjiödem. *HasekiTıp Bülteni* 2015; 53:98-100.
29. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:653-68.
30. 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(2):30-40.
31. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37:631-50.
32. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009; 15:69-78.

33. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:709-24.
34. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19:147-51.
35. Riguzzi C, Losonczy L, Teismann N, Herring AA, Nagdev A. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2014; 15(7):816-8.
36. Neeti Bhardwaj N, and Timothy J. Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review. *Transfusion* 2014; 54:2989-2996.
37. http://www.aaem.org/education/urticaria_angioedema. 2006.
38. Bergamaschini L, Cicardi M. Recent advances in the use of C1 inhibitor as a therapeutic agent. *Mol Immunol* 2006; 40:155-8.
39. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vaporheated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334:1630-4.
40. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: a current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:41-46.
41. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:416-22.
42. http://www.drugs.com/clinical_trials/dx-88-hereditary-angioedema-meets-primary-secondary-endpoints-phase-3-trial-edema3-570.html 2007.
43. Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: an update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:398-406.
44. Bork K. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.

45. FIRAZYR [package insert]. Lexington, MA: Shire Orphan Therapies; August 2011.
46. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a novel bradykinin B2 receptor antagonist, is effective in the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363: 532–41.
47. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:626-8.
48. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
49. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1994;73:435-8.
50. Crook D, Sidhu M, Seed M, O'Donnell M, Stevenson JC. Lipoprotein Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992;92:41-7.
51. Szeplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 864-9.
52. Bartley J, Loddenkemper C, Lange J, Mechsner S, Radke C, Neuhaus P, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia after long-term use of danazol for endometriosis: A case report. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:290-3.
53. Weill BJ, Menkes CJ, Cormier C, Louvel A, Dougados M, Houssin D. Hepatocellular carcinoma after danazol therapy. *J Rheumatol* 1988; 15:1447-9.
54. Frank M, Gelfand JA, Alling DW, Sherins RJ. Epsilon aminocaproic acid for hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1977;296:1235-6.
55. Birgersson L. Tranexamic acid in the treatment of hereditary angioedema. *Am J Med* 1991;91:102.

56. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progree: Proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:51-131.
57. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73.
58. Zuraw B, Buse P, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Efficacy and safety of long term prophylaxis with C1 inhibitor (C1INH) concentrate in patients with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:272.
59. Geppetti P. Sensory neuropeptide release by bradykinin: mechanisms and pathophysiological implications. *Regul Pept* 1993;47: 1–23.
60. Fewtrell CMS, Foreman JC, Jordan CC, et al. The effects of substance P on histamine and 5-hydroxytryptamine release in the rat. *J Physiol* 1982;330:393–411.
61. Warrior MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:573–5.
62. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:918–25.
63. Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:272–80.
64. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01343823>. 2011.
65. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01036659>. 2010.
66. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:511–9
67. Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, Hide M. National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan. *Arerugi* 2011; 60:26-32.

68. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175: 1065-70.
69. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 588-97.
70. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features of patients with or without anti-FceR1 or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443-50.
71. Kozel MA, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:387-91.
72. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and etiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-6.
73. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
74. Visy B, Füst G, Varga L, Szendei G, Takács E, Karádi I, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol* 2004; 60:508-15.
75. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:327-32.
76. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo CA Jr., Reshef A, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:502-7.
77. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:57-63.

78. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51: 1624–30.
79. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
80. Thompson T, Frable MA. Drug-induced, life-threatening angioedema revisited. *Laryngoscope* 1993; 103:10-2.
81. Huang S-W. Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema *Allergy Asthma Proc* 2004;25:127–31.
82. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB, Caballero T: Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *J Orphanet J Rare Dis* 2014; 99:99–105.
83. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206–15.
84. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011; 66:1604-11.
85. Scheirey CD, Scholz FJ, Shortsleeve MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced small-bowel angioedema: clinical and imaging findings in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197(2):393-398.