



TC.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞINDA

ENDOTEL FONKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe Gül ATAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Semra DEMİR

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince etik değerlere bağlı ve iyi bir hekim olmamız için emek veren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya, İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer ve özverili öğretim üyelerine,

Tezimin ortaya çıkmasında ve yürütülmesinde fikirleriyle bana yön veren, bana karşı sabırlı davranan, eğitimimi önemseyen, gerek önümde uzanan akademik kariyer yolunda gerek hekim hasta ilişkisi açısından her zaman örnek aldığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Semra Demir'e,

Emekleri ve sabrı için Yardımcı Araştırma Görevlisi Uzm. Dr. Kardiyolog Derya Baykız'a İtf Allerji İmmünoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Aslı Gelincik'e, Doç. Dr. Derya Ünal'a, Uzm. Dr. Pelin Karadağ'a, Uzm. Dr. İlkin Deniz Toprak'a, Uzm. Dr. M. Said Yordam'a, Uzm. Dr. Pelin Korkmaz'a, Uzm. Dr. Deniz Eyice Karabacak'a, Uzm. Dr. Zeynep Çelebi'ye, Uzm. Dr. Feyza Aslan'a, Uzm. Dr. Bircan Eden'e hemşirelerimiz Nafiye Türk'e, Fatma Şenkurt Tavlı'ya, Emine Özkan'a ve sekreterlerimiz Emriye Kayhan'a, Gülay Gültekin'e

Asistanlığın zorlu ancak bir o kadar keyifli dönemlerini geçirdiğim, beraber çalışmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyduğum dostlarım Dr Sinem Öztaşkın'a, Dr. Melodi Gizem Can'a, Uzm. Dr. Lala Soltanova'ya ve Uzm. Dr. Vafa Suleymanova'ya, Dr. Deniz Seyithanoğlu'na, Dr. İlteriş Kıkılı'ya, Dr Erdem Bektaş'a, Dr. Fatih Kemik'e, Dr.Ersel Bilgin'e ve Asistanlık süresince, uyum içerisinde ve mutlulukla beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kıymetli İç Hastalıkları Hemşireleri'ne, ve çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan beni güçlü hissettiren hayatı anlamlı kılan dostlarım Serap Caştur, Özge Erol Fenercioğlu, Fatih Gür ve Adem Fenerci'ye, henüz okuma yazmaları olmasa da hayatıma renk katan Gülce ve Ahsen'e

Hayatımın her döneminde sevgisini, güvenini ve desteğini arkamda hissettiğim canım annem Semiha Atay'a ve canım babam Fatih Mehmet Atay'a, doğduğum günden itibaren ayrılmaz bir parçam olan sevgili ablam Fatoş Atay'a, anneannem Fatma Kum ve aramızda olmayan ancak beni hissettiklerini düşündüğüm dedem Hursit Kum'a ve amcam İbrahim Doğan Atay'a, eniştemiz Yusuf Bıyık'a teşekkür ederim. Dr. Gökçe Gül Atay / Ağustos 2022 / İstanbul

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ V

ŞEKİLLER LİSTESİ VI

KISALTMALAR VII

ÖZET IX

ABSTRACT XI

1-GİRİŞ VE AMAÇ 1

2-GENEL BİLGİLER 1

2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI 1

2.1.1 Tanım 1

2.1.2 Tarihçe 1

2.1.3 Epidemiyoloji 2

2.1.4 Etiyopatogenez 3

2.1.5 Genetik 5

2.1.6 Tanı ve Laboratuvar 5

2.1.6.1 Klinik 5

2.1.6.2 Laboratuvar 6

2.1.6.2.1 Kompleman 4 (C4) Düzeyi: 6

2.1.6.2.2 C1 İnhibitör Düzeyi: 7

2.1.6.2.3 C1 İnhibitör Fonksiyonu: 7

2.1.6.2.3 Normal C1-INH Düzeyli HAÖ ‘de Laboratuvar Testleri: 7

2.1.7 Tedavi 7

2.1.7.1 Atak Tedavisi 7

2.1.7.1.1 C1 INH Yerine Koyma Tedavisi 8

2.1.7.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti Tedavisi (İkatibant) 8

2.1.7.1.3 Kallikrein İnhibitörü (Ekallantid) 8

2.1.7.1.4 Taze Donmuş Plazma Tedavisi 8

2.1.7.2 Kısa Süreli Profilaksi 8

2.1.7.3 Uzun Süreli Profilaksi 9

2.1.7.3.1 Uzun Süreli Profilakside C1 INH Kullanımı 9

2.1.7.3.2 Uzun Süreli Profilakside Kallikrein İnhibitörü Kullanımı 10

2.1.7.3.2.1 Lanadelumab Kullanımı 10

2.1.7.3.2.2 Berotralstat Kullanımı 10

2.1.7.3.3 Uzun Süreli Profilakside Zayıflatılmış Androjen Kullanımı 10

2.1.7.3.4 Uzun Süreli Profilakside Antifibrinolitik Kullanımı 11

2.1.7.4 Normal C1 INH HAÖ’de Uzun Süreli Profilaksi 11

2.1.7.5 Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı 12

2.2 ENDOTEL DİSFONKSİYONU 12

3. GEREÇ VE YÖNTEM 13

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi 13

3.2. Yöntem 13

3.2.1 Ekokardiyografi 14

3.2.2 Flow Mediate Dilatasyon Ölçümü 14

3.2.3 Bilateral Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü 14

3.3.İstatistik 14

4. BULGULAR 15

4.1 HAÖ Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri 15

4.2. Kontrol Grubunun Özellikleri 18

4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun Karotis İntima Media Ölçümü Sonuçları ve Karşılaştırması 19

4.4 Hasta ve Kontrol Grubunun FMD Ölçümleri ve Karşılaştırması 19

4.5 Hastaların FMD değerleri üzerinde etkili olabilecek demografik ve klinik özelliklerin analizi 20

5. TARTIŞMA 25

6. KAYNAKÇA

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Dermografik Verilerinin karşılaştırması

Tablo 3: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun KİMK ve FMD ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4: HAÖ hastalarında FMD değerlerinin demografik ve klinik özellikleri ile korelasyon analizi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HAÖ hastalarının cinsiyet dağılımı.

Şekil 2: Hastalık Alt Tiplerinin Dağılımı (nC1-INH: Normal C1 İnhibitör düzey ve Fonksiyonlu HAÖ, HAÖ: hereditör anjioödem).

Şekil 3: HAÖ hastalarının atak tutulum yerlerinin dağılımı

Şekil 4 : Sağlıklı Kontrollerin Cinsiyet dağılımı

Şekil 5: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sol ve Sağ Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümleri (milimetre)

Şekil 6: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun FMD ölçümlerinin karşılaştırması

Şekil 7: Hastalık süresi FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Şekil 8 : Yaş FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Şekil 9: Tanı sırasında bazal C4 düzeyi (mg/dL) FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Şekil 10: Tanı sırasında bazal C1 INH düzeyi (mg/dL) FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Şekil 11 : Danazol Tedavisi Almayan Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun FMD yüzde değerlerinin karşılaştırması

Şekil 12: Hastalık Şiddeti Skoru ile FMD yüzdesi korelasyon grafiği

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ANGPT1: Anjiyopetin 1

BKI: Beden kitle indeksi

C1-INH: C1 esteraz inhibitörü proteini

C4: Kompleman 4

d/L: Desilitre

DMAK: Düşük moleküler ağırlıklı kininojen

DPP4: Dipeptidil peptidaz-4

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EKO: Ekokardiyografi

EAO: Edinilmiş anjioödem

FDA: Food and Drug Administration

FMD: Flow mediated dilation

FXII: Faktör 12

GİS: Gastrointestinal Sistem

HAÖ: Herediter anjioödem

HAÖ- FXII: Faktör 12 mutasyonuna bağlı HAÖ (Tip III-alt grubu)

HAÖ-PLG: Plazminojen mutasyonuna bağlı HAÖ (Tip III-alt grubu)

HAÖ-ANGPT1: Anjiyopoietin gen 1 de mutasyonuna bağlı HAÖ (Tip III-alt grubu)

HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

HS3ST6: Heparan Sülfat 3-O-sülfotransferaz

IL-1: İnterlökin 1

IU: İnternational unit (Türkçe: internasyonal ünite)

IV: İntravenöz

KNG 1: Kininojen

MASP 1: Mannoz bağlayıcı lektin–ilişkili serin proteaz

MYOF: Myoferlin

Mg: miligram

NO: Nitrik oksit

n C1-INH HAE (Tip III HAE): Normal C1-INH HAE

PLG: Plazminojen

PdC1-INH: Plazma kaynaklı C1-INH

RhC1-INH: Rekombinant insan C1-INH

SDP: Solvent muamele edilmiş plazma

SERPİNG1: Serin proteaz inhibitör gen 1

SK: Subkutan

STD Sapma: Standart sapma

TDP: Taze donmuş plazma

TXA: Traneksamik asit

Tip I C1-INH HAE: C1 esteraz proteini ilişkili olan HAE

Tip II C1-INH HAE: C1 esteraz proteini ilişkili olan HAE

USP: Uzun Süreli Profilaksi

YMAK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

ÖZET

Giriş: Herediter anjioödem (HAÖ), otozomal dominant kalıtılan, mukokutanöz dokularda şişlik ataklarına neden olan ve ölümcül olabilen nadir bir hastalıktır. Kontakt sistem ve endotel aktivasyonunun patogeneizde önemli rol aldığı bu hastalıkta endotel disfonksiyonu gelişip gelişmediğine yönelik literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada HAÖ hastalığında endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Alerji İmmünoloji Kliniği'nde izlenen endotel disfonksiyonu ilişkili herhangi bir risk faktörü bulunmayan 35 HAÖ tanılı hasta ve benzer yaş ve cinsiyet dağılımında 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. HAÖ hastalarına ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere bilateral karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) ölçümü ve transtorasik Ekokardiyografi (EKO) görüntülemesi yapıldı. Hastaların demografik ve klinik bulguları tıbbi dosyalarından temin edildi.

Bulgular: Hastaların %31.4'ü (n=11) erkek ve %68.6'sı (n=24) kadındı. Medyan (IQR) yaşı 29 (24-34) yıl idi. Kontrol grubunun %40'ı (n=10) erkek, %60'ı (n=15) kadın ve medyan (IQR) yaşı 31 (26-34.5) yıl idi. Hastaların %85.7'si (n=30) Tip 1 HAÖ, %8.6'sı (n=3) Tip 2 HAÖ, %5.7'si (n=2) nC1-INH HAÖ tanılıdır. Tanı yaşı ortalama 22±8.3 yıl idi. Semptom başlama yaşı ise medyan (IQR) 11 (7- 11) yıl idi. Hastaların %42.9 (n=15) uzun süreli profilaksi tedavisi almaktayken (USP), %62.9 (n=22) yalnızca atak sırasında tedavi almaktaydı. Hastaların hastalık şiddeti skoru ortalama 6.57±1.89 idi. Medyan (IQR) FMD yüzde değerleri HAÖ hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptandı [8.11(6.46-10.0) vs 14.81(12.5-18.68) (p=0.001)]. HAÖ hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun medyan KİMK değerleri benzer bulundu (p>0.05). Hastaların tanı anındaki C4 ve C1 INH düzeylerinin, cinsiyetin, hastalık şiddet skorunun, hasta yaşının, USP tedavisi kullanımının, hastalık tipinin ve atak sıklığının FMD ile ilişkili olmadığı görüldü (p>0.05). Diğer taraftan, hastalık süresi (takip süresi) ile FMD yüzdesindeki azalma korele bulundu (r = 0.48 p= 0.003).

Sonuç: Çalışmamız HAÖ hastalarında aterosklerozdan bağımsız endotel disfonksiyonu geliştiğini yapısal olarak göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda endotel disfonksiyonunun hastalık şiddetinden bağımsız, uzun hastalık süresi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Dolayısıyla bu hastaların prospektif olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından yakın takip edilmeleri mortalite ve morbidite açısından fayda sağlayabilir. Bu nedenle, bulgularımızın daha geniş kapsamlı çalışmalar ile teyit edilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Herediter Anjioödem, endotel disfonksiyonu



ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE), is a rare, autosomal dominantly inherited disease which leads to episodes of swelling in mucocutaneous tissues and can be fatal. In the literature, there are contradictory findings about development of endothelial dysfunction in this disease in which contact system and endothelial activation have an important role in the pathogenesis.

Objective: The aim of this study was to evaluate the endothelial function in HAE disease.

Methods: The study included 35 HAE patients without any factor that could cause endothelial dysfunction and were followed up in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Allergy Immunology Clinic, and 25 healthy subjects with similar age and gender distribution as a control group. Bilateral carotid intima-media thickness (CIMT) and Flow mediated dilation (FMD) measurements and transthoracic echocardiography (ECHO) imaging were performed in both HAE patients and healthy controls. Demographic and clinical features of the patients were obtained from their medical records.

Results: 31.4% of the patients (n=11) were male and 68.6% (n=24) were female. The median (IQR) age of the patients was 29 (24-34) year. 40% (n=10) of the control group were male and 60% (n=15), female and the median (IQR) age was 31 (26-34.5) year. 85.7% (n=30) of the patients were diagnosed with Type 1 HAE, 8.6% (n=3) Type 2 HAE, and 5.7% (n=2) nC1-INH HAE. The mean age at diagnosis was 22 ± 8.3 years. The median age of symptom onset (IQR) was 11 (7-11) year. While 42.9% (n=15) of the patients were receiving long-term prophylaxis treatment (LTP), 62.9% (n=22) were receiving treatment only during the attack. The mean disease severity score of the patients was 6.57 ± 1.89 .

The median FMD percentages of HAE patients were significantly lower than the median FMD percentages of the healthy control group [8.11(6.46-10.0) vs 14.81(12.5-18.68) ($p=0.001$)]. There was no significant difference between the CIMT measurement of HAE patients and the healthy control group ($p>0.05$). C4 and C1 INH levels which were detected at the diagnosis, gender, disease severity score, patient age, usage of LTP treatment, type of HAE, and the frequency of attacks were not associated with the percentage of FMD (>0.05). On the other hand, disease duration (follow-up period) was correlated with the decrease in FMD percentage ($r = -0.48$ $p = 0.003$).

Conclusion: Our study, indicated the presence of endothelial dysfunction structurally independent from atherosclerosis. Furthermore, it was determined that endothelial dysfunction might related to disease duration independent from disease severity. Accordingly, close follow up of these patients prospectively can be beneficial in regarding the mortality and morbidity. Therefore, confirmation of our findings by more comprehensive studies is important.

Key words: Hereditary Angioedema, endothelial dysfunction



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör Anjioödem (HAÖ), otozomal dominant aktarılan kadın ve erkeği eşit oranda etkileyen prevalansı yaklaşık 1/50.000 olan nadir bir hastalıktır [1, 2]. Hastaların %25'inde aile öyküsü bulunmamakta yani de novo mutasyon görülebilmektedir [3]. C1 inhibitörün eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak seviyesi artan bradikinin aracılı vasküler geçirgenlikte artış sonucu mukokutanöz dokularda lokalize ödemler oluşmaktadır [4]. Ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Bu ataklara ürtiker ve kaşıntı eşlik etmesi beklenmemektedir. Ataklar iki ila beş gün arasında sürmektedir. Üst solunum yolu ve larenks ödeme bağlı asfiksi akabinde ölüm gerçekleşebilmektedir [5]. Literatürde HAÖ hastalarında endotel disfonksiyonu gelişimi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Moleküler düzeyde disfonksiyon kanıtlanmış olup [6, 7], bazı çalışmalarda yapısal disfonksiyon saptanırken [8, 9] bir çalışmada yapısal disfonksiyon saptanmamıştır[10].

Çalışmamızdaki amacımız, HAÖ hastalarında endotel fonksiyonlarını değerlendirmektir. Bu amaçla endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ek risk faktörü olmayan HAÖ hasta grubu ile aynı şartları sağlayan sağlıklı kontrol grubunun endotel fonksiyon ölçümlerini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonuçları hastaların klinik takibinde fayda sağlayabilir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI

2.1.1 Tanım

HAÖ ürtiker ve kaşıntı olmaksızın subkutan, submukozal, ve mukozal dokunun ödemiyle seyreden otozomal dominant geçişli nadir görülen bir genetik hastalıktır [2]. HEÖ başlıca deri, abdomen, genital ve üst solunum yolunu etkiler [11]. Anjioödem ataklar halinde gelişir, ödem kendini sınırlar ve 2 ila 5 gün arasında düzelir. Ancak solunum yolunun tutulması ölüm ile sonuçlanabilmektedir [5].

2.1.2 Tarihçe

Hipokrat (460-377 M.Ö.) tarafından dokulardaki şişme ödem olarak tanımlanmıştır [5]. 1882 yılında Quinke ilk defa anjioödemden bahsetmiştir [5]. William Osler 24 yaşında ataklar halinde tekrarlayan anjioödemli olan, 5 kuşak öncesinden beri üst solunum yolunu tutan mortal anjioödem atağı dahil, 28 aile üyesinde benzer yakınmanın bulunduğu, kadın vakadan bahsetmiştir (Bayan H) [12]. Bayan H' nin ve aile üyelerinin ataklar halinde gelen 1-4 gün arası süren kaşıntı olmaksızın vücudun çeşitli bölgelerinde ödem, karın ağrısı ve bulantı yakınmaları

mevcuttu. Osler ilk defa Herediter Anjiyoödem tanımını kullandı (1888). Herediter anjiyoödem tanımlanması yapıldıktan 75 yıl sonra başta Donaldson olmak üzere bir grup araştırmacı herediter anjiyoödem patofizyolojisinde C1 esteraz inhibitörünün merkezi rolü olduğunu göstermişlerdir (1963) [5]. Ancak devam eden süreçte hastalığın tam olarak anlaşılması ve bilimsel gelişmelerin etkili tedaviye dönmesi uzun bir süreç içinde gerçekleşmiştir. 10 yıldır kullanılan yeni tedavilerin etkinlik ve güvenlik çalışmaları yaklaşık 45 yıllık bir süreç içinde ilerlemiştir. Tüm bu gelişmelerin sonucunda 21. yüzyılda HEÖ yetim hastalık olarak görülmekten vazgeçilmiştir. Birçok bilim insanının katkılarıyla bugün geline son noktada hastalığa spesifik tedaviler, hastalık hakkında kılavuzlar, hastalığa özgün laboratuvar testleri, hastalık hakkında eğitim programları, hasta dernekleri ve en önemlisi klinik çalışmalar mevcuttur [5].

2.1.3 Epidemiyoloji

Herediter Anjiyoödem farklı tipleri tanımlanmıştır. Serin Proteaz İnhibitör Gen 1 (SERPING1) mutasyonu sonucunda C1 İnhibitör (C1-INH) eksikliğine bağlı oluşan Herediter Anjiyoödem tip 1 HAÖ ve SERPING1 geninde oluşan mutasyona bağlı C1-INH disfonksiyonu sonucu oluşan Herediter Anjiyoödem ise tip 2 HEÖ olarak gruplandırılmıştır. Bir diğer tanımlanmış tip ise eskiden Tip 3 Herediter Anjiyoödem olarak adlandırılan Normal C1 İnhibitör düzeyli HAÖ'dir. Normal C1 İnhibitör düzeyli HAÖ (HAÖ-nC1-INH) (Tip 3) hastalarında bir kısmında çeşitli mutasyonlar tanımlanmış olup bir grup hastada henüz bu klinik tabloya açıklayabilecek mutasyon tanımlanamamıştır. Bu mutasyonlar; Faktör 12'yi kodlayan gende (HAE-FXII), anjiyopoyetin gen 1'de (HAE-ANGPT1), plazminojen (HAE-PLG) geninde, Kininojen (HAE-Kng1) geninde, Myoferlin (HAE-Myof) geninde ve Heparan Sülfat-Glukozamin 3-O-Sülfat Transferaz 6 (HAE-HS3ST6) genlerindedir [13].

HAÖ'in gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte en sık görülen türü Tip 1 HAÖ'dir. Prevalansı bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte 1:50 000 ile 1:100 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir [1, 2]. Kadınla erkek eşit oranda etkilenmektedir. Ancak klinisyenler daha çok kadın hasta ile karşılaştıklarını ifade etmektedirler. Bunun sebebi tanı konulabilirlik ve hormonal mekanizmaların kliniğe yansması olarak düşünülmüştür [14].

2020'de yapılan sistematik bir çalışmanın sonuçlarına göre her 67 000 kişiden birine HAÖ tanısı konulmuş olup bunların % 90'ını Tip 1 HAÖ oluşturmaktaymış. Çalışmalardaki prevalans oranlarına göre 2020 yılındaki nüfus baz alınarak yaklaşık 5000'i Amerika Birleşik Devleti'nde olmak üzere dünya genelinde toplam 116 100 HAÖ hastası bulunduğu

düşünülmektedir [15].HAÖ herhangi etnik grup içinde görülmekten ziyade dünya genelinde görülen bir hastalıktır.

Normal C1-INH Düzeyli HAE epidemiyolojik verileri hakkında daha bilgi bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde nadiren HAÖ-FXII teşhisi konsa da henüz HAÖ-ANGPT1 ve HAÖ-PLG teşhisi alan hasta bulunmamaktadır [16].Ürtiker olmaksızın anjioödem olan 1058 hastanın katıldığı tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında 681 hastada akkiz anjioödem, 357 hastada HAÖ tespit edilmiş olup HAÖ hastalarının 353' sinde C1-INH eksikliği saptanmıştır. C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan 24 HAÖ hastasında 6 kişide faktör XII mutasyonu saptanmış olup (FXII-HAE), 18 hastada herhangi bir neden gösterilememiştir [16].

2.1.4 Etiyopatogenez

HAÖ'de semptom ve bulguların gelişiminden artmış vasküler geçirgenlik sorumludur. C1-INH eksikliği ya da fonksiyon bozukluğunda plazma kontakt sistem tarafından aktive edilen kısa ömürlü, küçük, vazoaktif bir peptid olan bradikinin HAÖ'de vasküler geçirgenlik artışından ve dolayısıyla ödemden sorumlu ana mediyatördür[17].

Plazma kontakt sistemi ; faktör XII, plazma prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenden oluşmaktadır. Plazma kallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YMAK) 1:1 oranında sirküler biyomoleküler kompleks oluştururlar. Başlıca HAÖ tipleri olan Tip I ve Tip II HAÖ'de SERPİNG1 geninde mutasyon mevcuttur [17].

C1-INH bir serin proteaz inhibitörüdür (SERPIN). Birçok kompleman proteaz sistemlerinin majör inhibitörüdür (C1r, C1s, ve mannoz bağlayıcı lektin–ilişkili serin proteaz [MASP] 1 ve 2). Ayrıca kontakt sistem proteazlarının (plazma kallikrein ve koagülasyon faktör XIIa) inhibisyonunu sağlar. Nispeten fibrinolitik proteaz plazminin minör inhibitörüdür [17].

C1-INH eksikliğinde veya fonksiyon bozukluğunda kontakt sistem proteazlarının inhibisyonu ortadan kalkar ve plazma kontakt sistemi aktive olur. Plazma kontakt sisteminin aktive olmasının ilk basamağı Hageman Faktörü de olarak anılan faktör XII aktive olmasıdır. Aktive faktör XII prekallikrein-YMAK kompleksini damar endotel yüzeyine bağlanabilir hale getirir [18]. Prekallikreinin faktör XII tarafından aktiflenmesiyle aktif bir enzim olan kallikrein oluşur. Ardından oluşan plazma kallikreini bir yandan henüz aktive olmamış faktör XII'yi aktive ederken bir yandan YMAK'ı yıkarak bradikininin açığa çıkmasına neden olur.[19]

Plazma kallikreini aynı zamanda fibrinolitik sistem komponenti olan plazminojeni aktive eder ve plazmine dönüştürür. Plazmin de kallikrein gibi faktör XII'nin aktivasyonunu sağlar. Aktifleşmiş faktör XII kompleman sisteminde C1 estera kompleksindeki C1r'yi ve C1s'i aktive eder. Aktive olan C1s C4'ü aktive eder. Bu aktivasyon C1 inhibitörü tarafından inhibe edilir. Ayrıca kallikrein ve faktör XII C1-INH tarafından inhibe edilir. C1-INH eksikliği ya da fonksiyon bozukluğunda aktive olan kontakt sistem bradikinin artışına neden olur [17].

Bradikin aktif plazma kallikreinin HMWK'yı parçalaması sonucu oluşan düşük molekül ağırlıklı peptid olmayan bir moleküldür. HAÖ-1/2'de ödem oluşumundan sorumlu ana mediyatör olup ödem tablosuna daha çok B2 reseptörüne bağlanarak vasküler geçirgenliği artırarak sebep olmaktadır [17].Bradikinin anjiyotensin-konverting enzimin (ACE) de dahil olduğu metalloproteinazlar tarafından hızlıca inaktif metabolitlerine metabolize edilmektedir [9].

Bradikinin B2 reseptörleri esas olarak endotel hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir. Bu reseptörler sıvının aktif transferinden sorumludur ve uyarılması sonucunda dokuda lokalize anjioödem oluşur. Bradikinin B2 reseptörü aktivasyonu sonucunda adherens bağlarının çözülmesiyle vasküler geçirgenliğin artmasında mekanik olarak kritik öneme sahiptir. Bradikinin B2 reseptörüne bağlandıktan sonra transmembran vasküler endotelial kaderin moleküllerini fosforile eder, ardından aktin hücre iskeleti kasılmasıyla endotel hücrelerindeki por boyutlarını artırır ve bu endotel aktivasyonunun sonucunda vasküler sızıntı gelişir [17].

Eskiden Tip 3 HAÖ olarak adlandırılan Normal C1 İnhibitör Düzeyli HAE (HAE-nC1-INH) oldukça nadir görülmekle birlikte güncel olarak altta yatan 6 farklı mutasyon tanımlanmıştır [20].

HAÖ-nC1-INH'de tanımlanmış mutasyonlar; faktör XII (F XII), angiopoietin-1 (ANGPT1), plazminojen (PLG), kininojen (KNG1), myoferlin (MYOF) ve heparan sülfat-glukozamin 3-O-sülfat transferaz 6 (HS3ST6) genlerindedir. Ancak henüz herhangi bir mutasyon saptanmamış HAÖ-nC1-INH hastaları da mevcuttur. Faktör XII mutasyonun saptandığı HAÖ-nC1-INH'de (HAÖ- FXII) ve plazminojen mutasyonunun saptandığı HAÖ-nC1- INH'de (HAÖ-PLG) patofizyolojide bradikinin ana etmen olduğunu gösteren klinik kanıtlar bulunmaktadır. HAE-nC1-INH'de tanımlanmış olan angiopoietin-1 ve myoferlin mutasyonları ise vasküler endotele ait mutasyonlardır [9]. Tüm bahsi geçen mutasyonlar arasında en sık saptanan mutasyon FXII gen mutasyonlarıdır [17].

2.1.5 Genetik

HAÖ- tip 1-2 prevalansı 1:50 000 olan dünya genelinde görülen kadını ve erkeği eşit oranda etkileyen otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır [21]. HAÖ tip-1-2 C1-INH proteinini kodlayan SERPİNG1 genindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Güncel olarak SERPİNG1 geninde 700'ü aşkın sayıda patojenik varyantın HAÖ tip 1-2 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Günümüzde C1-INH seviye/fonksiyonunun düşük olduğu HAÖ (C1-INH HAÖ), karmaşık bir patofizyolojisi olan heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir [22]. Ancak, hastaların yaklaşık %25'inde de novo mutasyon bildirilmiştir [10].

HAÖ-nC1-INH'de tanımlanmış mutasyonlar; faktör XII (F XII), Angiopoietin-1 (ANGPT1), Plazminojen (Plg), Kininojen (Kng1), Myoferlin (Myof) Ve Heparan Sülfat-Glukozamin 3-O-Sülfat Transferaz 6 (HS3ST6) genlerindedir. Ancak henüz herhangi bir mutasyon saptanmamış HAÖ-nC1- INH hastaları da mevcuttur [20].

2.1.6 Tanı ve Laboratuvar

Tanıda en önemli nokta hastalıktan şüphelenmektir. Şüphe duyulan hastada detaylı anamnez almak tanı koymanın en önemli adımıdır. Tekrarlayan anjioödem olan hastalarda ürtiker ve kaşıntı eşlik etmemesi, antihistaminik, glukokortikoid, omalizumab ve epinefrin tedavilerinden hastanın fayda görmemesi, anjioödem öyküsünün çocukluk veya ergenlik çağında başlaması, tekrarlayan kutanöz anjiyoödem ataklarının olması (ekstremiteler, yüz ve genital bölge), tekrarlayan ağrılı abdominal semptomlarının olması, üst solunum yolunun tutulması (larinks ödemi) ve aile öyküsünün olması hastalık şüphesini artırır. Ancak %25 hastanın aile öyküsünün olmayabileceği unutulmamalıdır [22]. İntestinal submukozal ödem nedeniyle gelişen ciddi karın ağrısı akut batın ile karışabilmektedir. Bu durum gereksiz operasyonlara neden olmaktadır [23].

Ne yazık ki gerek nadir bir hastalık olması ve gerek hekimlerin anjioödem tablosunda genellikle histaminergik yolağı düşünmesinden dolayı hastalığın tanısı gecikmektedir [24]

2.1.6.1 Klinik

HEÖ semptom ve bulguları tipik olarak çocukluk çağında ortaya çıkmakta (ortalama başlangıç yaşı 8-12) ergenlik döneminde kötüleşmektedir. Bir yaşından önce nadir görülmektedir. Hastanın tedavisi sırasında hastalık dalgalı bir seyir gösterebilir. Aynı mutant gene sahip olan aile üyeleri arasında bile hastalık farklı şekilde seyredebilir. Ayrıca erken başlangıcın ağır seyirli hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [25]. Hastalığın ortaya

çıkışıyla tanı alması arasında geçen zaman eskiden 22 yıl olmakla birlikte güncel durumda yine kabul edilemez bir süre olup 8-10 yıla kadar düşmüştür [24].

HEÖ ataklarını tetikleyen bazı faktörler olabilir. Emosyonel stres, fiziksel travma, enfeksiyonlar ve menstrüasyon döneminin HAÖ'yi tetiklediği bilinmekle birlikte ACEİ'leri ve başta oral kontraseptifler olmak üzere östrojen içeren ilaçların da tetikleyici olduğu gösterilmiştir [4]. HAÖ'de atak gelişiminde hormonal faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Hastalık kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmesine rağmen kadınlarda erkeklere oranla daha fazla sayıda ve daha şiddetli atak görülmektedir. Ayrıca kadınlarda menstrüasyon, gebelik, emzirme dönemlerinde hastalıkta şiddetlenme izlenmektedir. Pek çok kadın puberte döneminde hastalığın alevlendiğinden yakınmıştır[14], yine de herhangi bir tetikleyici olmaksızın HAÖ atağı gelişebilir [26].

Bazı hastalar tarafından atak öncesinde karıncalanma, kaşınma ve uyuşma hissi gibi prodromal semptomlar tarif edilmiştir. Ancak aynı bireyde dahi ataklar değişkendir her zaman prodromal belirtiler olmayabilir [27].

HEÖ'de anjioödem ataklarına ürtiker ve kaşıntı eşlik etmesi beklenmez. HEÖ atakları histaminerjik anjioödem aksine 24 saat içinde yavaş şekilde başlayıp 48-72 saat içinde kendini sınırlar. Kollar, bacaklar, eller, ayaklar ve karın anjioödem en sık görüldüğü bölgelerdir [16]. Başlıca kutanöz ve abdominal anjioödem atakları görülmekle birlikte daha nadir olarak genital bölgede anjioödem atakları da görülür. Bazı çalışmalarda mesane, kas ve eklemde anjioödem vakaları bildirilmiştir. Tüm ataklar içinde laringeal atak oranı %0,9 olsa da bütün hastalar larinks ödemi riski taşımaktadır. Hastaların %50'den fazlası hayatları boyunca en az bir defa larinks ödemi geçirmiştir [14]. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli ölümcül laringeal atak da olabilmektedir [28].

2.1.6.2 Laboratuvar

HAÖ şüphesinde bakılan başlıca laboratuvar testleri kompleman 4 (C4) , kompleman 1 İnhibitor (C1-INH) Düzeyi ve fonksiyonudur.

2.1.6.2.1 Kompleman 4 (C4) Düzeyi:

HAÖ'de ilk bakılması gereken testtir. Tarama testi olarak kullanılmaktadır. Normal sınırın %50'sinin altındaki değerler düşük kabul edilmektedir [29]. C1-INH HAÖ'de C4 düzeyi atak arası dönemlerde sınırda düşük, normalin alt sınırında veya normal bulunabilirken atak

sırasında mutlaka düşüktür. Atak sırasında C4 düzeyinin normal saptanması C1-INH HAÖ tanısını dışlamaktadır [30].

2.1.6.2.2 C1 İnhibitör Düzeyi:

C1-INH düzeyi için normal değerin alt sınırı 15 mg/dL'dir [31]. Tip I HAÖ'de C1 İnhibitör düşük saptanmakla birlikte Tip II HAÖ'de normal ya da yüksek bulunmaktadır [32]. Normal sağlıklı bireylerde gebelik sırasında C1-INH düzeyinin düşük saptanabileceği akılda tutulmalı ve doğumdan sonra tekrarlanmalıdır [33].

2.1.6.2.3 C1 İnhibitör Fonksiyonu:

Ölçülen yonteme göre farklılık göstermekle birlikte C1-INH fonksiyonu normal değeri %68-80 arasında değişmektedir [34]. Duyarlılığı yüksek bir test olmakla birlikte ölçüm yöntemindeki farklılıklardan ve transfer süresinde oluşan uzamaya bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Hem Tip I hem de Tip II HAÖ'de düşük saptanır. Ancak otoantikör mevcudiyeti, danazol kullanımı C1-INH fonksiyon düzeyini etkiler. İnflamasyon sırasında ise C1-INH artış görülebilir [35].

2.1.6.2.3 Normal C1-INH Düzeyli HAÖ 'de Laboratuvar Testleri:

Normal C1-INH Düzeyli HAÖ'de C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normaldir. Yüksek şüphe durumunda bilinen genetik testlere başvurulmalıdır.

HAÖ-nC1-INH'de tanımlanmış mutasyonlar; faktör XII (F XII), Angiopoietin-1 (ANGPT1), Plazminojen (Plg), Kininojen (Kng1), Myoferlin (Myof) Ve Heparan Sülfat-Glukozamin 3-O-Sülfat Transferaz 6 (HS3ST6) genlerindedir [13]. Ancak henüz herhangi bir mutasyon saptanmamış HAÖ-nC1- INH hastaları da mevcuttur [20].

2.1.7 Tedavi

Tedavide ilk olarak hastalığı tetikleyen fiziksel travma, emosyonel stres, östrojen içeren ilaçlar, ACEI'leri gibi faktörlerden kaçınılması önerilmeli ve hastalar bilgilendirilmelidir.

Tedavide üç farklı amaç vardır. Bunlar atak sırasında yapılan tedavi, atak oluşturabilecek durumlar öncesinde yapılan kısa süreli profilaksi ve atak oluşumunu uzun vadede engelleyecek olan uzun süreli profilaksidir [36].

2.1.7.1 Atak Tedavisi

Güncel kılavuzlarda önerilen tedavi yaklaşımında tutulum yerinden bağımsız olarak her türlü atağın en erken şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir [4]. C1 INH ekstresi, bradikinin

reseptör blokleri (ikatibant), kallikrein inhibitörü (ekallantide) ve taze donmuş plazma (TDP) akut atakta kullanılabilecek tedavi seçenekleridir .

2.1.7.1.1 C1 INH Yerine Koyma Tedavisi

Bu tedavide temel prensip eksik ya da işlevsiz olan C1 INH'ı yerine koymaktır [37]. İnsan plazması kaynaklı C1 INH (pd C1 INH) ülkemizde de mevcut olmakla birlikte atak tedavisi, kısa süreli ve uzun süreli profilakside kullanılabilmektedir. Ayrıca gebelikte kullanımı güvenlidir [38]. Ülkemizde bulunmayan bir diğer C1INH ise rekombinant DNA yöntemi ile üretilen C1 INH'tır (rh C1 INH). ABD'de, iki C1-INH formülasyonu—bir plazma türevidir (pdC1-INH) ve bir rekombinant (rhCI-INH)— HAÖ ataklarının akut tedavisi için onaylanmıştır. pdC1-INH konsantrasyonu yaş sınırlaması olmaksızın tüm hastalarda akut karın, yüz veya larenksi tutan HAÖ ataklarının tedavisi için endikedir. Önerilen 20 IU/kg dozunda IV enjeksiyon olarak uygulanır [39].

2.1.7.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti Tedavisi (İkatibant)

İkatibant bradikininin bağlandığı B2 reseptörünün (B2R) antagonisti olarak etki eder ve bunun sonucunda ana mediyatör olan bradikinin reseptörüne bağlanıp etki etmesini engeller [40]. Ayrıca uygulanma biçiminin subkutan olup, atağın erken döneminde uygulanabilmesi, soğuk zincir gerektirmemesi ve hasta tarafından uygulanabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır [41].

2.1.7.1.3 Kallikrein İnhibitörü (Ekallantid)

Etkisini yüksek molekül ağırlıklı kininin (HMWK) bradikinine yıkılmasını inhibe ederek gösterir. Ekallantid Pichia Pastoris mayasından üretilen rekombinant bir proteindir [42]. Bunun dışında FXIIa'nın aktive olmasını engeller bu da kallikrein oluşumunu azaltır [37].

Subkutan olarak uygulanmasına rağmen anafilaksi riski (%3) nedeniyle hastanede kullanımı uygundur [43]. Türkiye'de henüz bulunmamaktadır.

2.1.7.1.4 Taze Donmuş Plazma Tedavisi

Birinci basamak tedavilere ulaşılamayan ciddi atak tedavisinde kullanılabilmektedir. Genellikle iki ünite plazma replase edilir ancak volüm artışından dolayı yüklenme riski olan hastalarda yakın takip gerekmektedir. İçeriğinde bulunan C1 INH sayesinde atakların tedavi edilmesi amaçlanır .

2.1.7.2 Kısa Süreli Profilaksi

HAÖ ataklarının stres ve girişimsel işlemler gibi fiziksel travmalar ile tetiklendiği iyi bilinmektedir [4]. Özellikle üst solunum yoluna yakın fiziksel işlemler larinks atağının tetiklenmesine neden olabilmektedir. Ayrıca endoskopi, dental işlemler, bronkoskopi ve entübasyon gibi işlemler fiziksel stresin yanı sıra daha öncesinde atak geçirmiş hastalarda mental strese de neden olabilmektedir. Bundan dolayı bu tarz işlemlerden sonraki iki günde atak gelişebilmek ile birlikte profilaksi yapılsa dahi atak gelişme riskinin sıfıra inmediği ilk üç gün bu konuda dikkatli olunması gerektiği hastaya ifade edilmelidir. Ayrıca HAÖ hastalarının medikal işlemlerini donanımlı hastanelerde hastalık hakkında bilgisi olan hekimler ve sağlık personeli tarafından yapılması uygundur. Acil müdahaleye gerek duyulabilecek işlemler de mevcut olup HAÖ hastalarının yanında hekimlerce hazırlanmış bilgilendirme notları taşıması hayati öneme sahiptir. Kısa süreli profilaksidede amaç tetikleyici faktörler öncesinde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır [27, 28, 44-46].

Kısa süreli profilaksidede kullanılan ilaçlar: zayıflatılmış androjenler ve C1 INH konsantresidir.

Ancak acil durumlarda ve diğer profilaksiler bulunamadığında taze donmuş plazma profilaksisi uygulanabilir. Kısa süreli profilaksidede öncelikle tercih edilen ilaç C1 INH konsantresidir. İşlem ile arasında olabilecek en az sürede verilmelidir. Kısa süreli profilaksidede kullanılan androjen danazolun (600 mg/gün) ise işlemden önce beş gün kadar verilmeye başlanıp işlem sonrası üç gün daha verilmesi önerilmektedir [14].

2.1.7.3 Uzun Süreli Profilaksi

Uzun süreli profilaksidede amaç hastanın mümkün olduğunca az ve hafif şiddette atak geçirmesini sağlamaktır. Hastalar her vizitte uzun süreli profilaksi açısından değerlendirilmelidir. Uzun süreli profilaksi başlanırken sadece hastalık şiddeti ve sıklığı değil eşlik eden komorbid faktörler, hastanın kendine tedavileri uygulayabilme yetisi, hastanın tedavi olabileceği merkeze uzaklığı gibi durumlar göz önüne alınarak tedavi bireyselleştirilir. Ayrıca atak sıklığına bakılmaksızın hayatı tehdit eden atak geçiren hastalarda uzun süreli profilaksi düşünülmelidir [47-49].

2.1.7.3.1 Uzun Süreli Profilaksidede C1 INH Kullanımı

Plazma kaynaklı C1 INH konsantresinin intravenöz ve subkutan uygulanan her iki formu da uzun süreli profilaksidede kullanılmakta olup plaseboya göre atak sıklığını ve şiddetini azaltmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir ancak hastaların yaklaşık yüzde ellisinde uygulanan dozun ve/veya uygulama sıklığının artması gerekmiştir. Ayrıca intravenöz formun uygulanması

sürekli venöz girişim gerektirdiğinden sürdürülebilir ve hastanın kendine uygulayabileceği bir tedavi değildir [48, 50, 51]. Rekombinant DNA teknolojisiyle tavşan sütünden elde edilen bir IV rhC1 INH de mevcut olup çalışmalarda profilakside etkin olduğu gösterilse de henüz kullanım açısından onay almamıştır. Ayrıca tavşan proteini içerdiği için özellikle tavşan alerjisi olan kişilerde olmak üzere anafilaksi riski mevcuttur [52-54].

2.1.7.3.2 Uzun Süreli Profilakside Kallikrein İnhibitörü Kullanımı

2.1.7.3.2.1 Lanadelumab Kullanımı

Lanadelumab, aktif plazma kallikreinini bağlayan ve inhibe eden, böylece yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin bölünmesini ve bradikinin oluşumunu önleyen tamamen insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. Lanadelumab, önemli fizyolojik ve kardiyovasküler fonksiyonlar için bradikinin seviyelerini koruyan doku kallikrein-kinin sistemini inhibe etmez. Yüksek dozlarda etkin olup, etki süresi iki haftaya kadar sürmektedir. Uygulanma biçimi 2 haftada bir subkutandır. Ciddi bir yan etki bildirilmemekle birlikte enjeksiyon bölgesinde eritem, viral üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgular ve baş ağrısı görülebilmektedir [55-58].

2.1.7.3.2.2 Berotralstat Kullanımı

Berotralstat, proteolitik aktivitesini inhibe etmek için plazma proteaz kallikreine bağlanarak etkisini gösterir. Kallikreini inhibe ederek, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) bölünmez, bu nedenle bradikinin salınımını azaltır. Bu, daha az vazodilatasyon, vasküler sızıntı ve inflamasyon ile sonuçlanır ve HAÖ ataklarının azalmasına neden olur. Oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Berotralstat'ın FDA onayı, bir faz III klinik deneyi olan APeX-2'ye dayanıyordu. Yapılan çalışmalarda çeşitli dozlar ve plasebo ile karşılaştırıldığında günlük 150 mg dozda plasebo ve daha düşük doza göre anlamlı azalma görülmüştür. Bildirilen en yaygın yan etkiler karın ağrısı (%16), kusma (%12), ishal (%12), sırt ağrısı (%6) ve gastroözefageal reflü (%7) idi. Bunlar doza bağımlı görünmektedir doz azaldığı takdirde azalabilmektedir [59, 60].

2.1.7.3.3 Uzun Süreli Profilakside Zayıflatılmış Androjen Kullanımı

HAÖ hastalarında atakları önlemek için androjen türevlerinin potansiyel kullanımı ilk olarak 1960 yılında metil testosteron ve daha sonra danazol, stanozolol ve oksandrolon ile gösterilmiştir. Androjen türevleri oral yoldan verilebilir ve atakların sıklığını ve şiddetini antifibrinolitiklerden daha etkili bir şekilde azaltırlar. Bu nedenle, koruyucu tedavi için en

yaygın kullanılan ilaçlardır. Ancak yavaş hareket ettikleri için akut HAÖ ataklarının tedavisi için uygun değildirler. HAÖ'deki androjenlerin tam etki mekanizması hala bilinmemektedir. Tartışılan olasılıklar arasında C1-INH'nin artan karaciğer sentezi yer almaktadır [50, 60, 61]. Genel olarak amaç, androjen tedavisi ile ilişkili yan etkileri en aza indirirken HAÖ'nin optimal kontrolünü sürdürmektir. Danazol ile ilgili iki adet protokol benimsenmiştir. Günlük 400-600 mg'lık yüksek dozlarla HAÖ ataklarının ilk kontrolü ve ardından dozu, atakların etkili bir şekilde kontrol altına alınabileceği bir seviyeye yavaş yavaş azaltmak ve düşük bir dozla başlayıp ve ardından etkili bir doza ulaşılan kadar kademeli olarak artırmaktır [62, 63]. Ancak androjenlerin anabolik ve androjenik yan etkileri mevcuttur. Gebelik kategorisi X olup çocuklarda da kullanıma uygun değildirler. Başlıca androjenik yan etkileri: virilizasyon, amenore dahil menstrüel bozukluklar, kısırlık, erken ergenlik, akne, agresif davranış ve depresyondur. Anabolik yan etkileri: kilo alımı, kas krampları, polisitemi, hızlanmış ve geri kalmış büyüme paterni, arteriyel hipertansiyon, baş ağrısı, bozulmuş lipit profilidir. Alkilenmiş androjenler gecikmiş hepatik metabolizma sergiler, ancak alkilasyon karaciğer toksisitesini artırır. Ek olarak, androjen türevleri ile uzun süreli tedavi, hepatoselüler adenomların ve karsinomların gelişmesine yol açabilmektedir [63, 64]. Tedavi süresince ve öncesinde batin ultrasonu ardından 6 aylık periyotlarla lipit profili, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, arteriyel tansiyon takibi yapılmalıdır [65].

2.1.7.3.4 Uzun Süreli Profilakside Antifibrinolitik Kullanımı

Uzun süreli profilakside antifibrinolitik ilaç kullanımı önerilmemekle birlikte eskiden traneksamik asit (TXA) ve epsilon aminokaproik asit uzun süreli profilaksi amacıyla kullanılmışlardır. Ülkemizde ise halen kullanımdadırlar. Lisinin sentetik bir türevi olan TXA, plazminojen moleküllerine bağlanarak çalışır. Bu da normalde C1-INH tarafından inhibe edilen plazmin oluşumunu engeller. Bu nedenle TXA, kompleman sisteminin ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu bloke ederek HAÖ ataklarının gelişimi engellenir [66]. TXA genellikle düşük bir advers olay oranıyla iyi tolere edilse de C1-INH replasman tedavisi ve zayıflatılmış androjenler gibi yaygın olarak kullanılan diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında etkinliği daha düşüktür [67]. Ayrıca bazı gözlemsel çalışmalarda bulantı, yorgunluk ve diyare gibi yan etkiler gözlemlenmiştir[68]. Androjenlere göre yan etkileri daha az olup oral olarak alınabildiklerinden dolayı kullanım rahatlığı mevcuttur. Ancak tromboza yatkınlığı olanlarda kullanılmamalıdır [69].

2.1.7.4 Normal C1 INH HAÖ'de Uzun Süreli Profilaksi

Normal C1 INH HAÖ'de uzun süreli profilakside özel bir ajan olmamakla birlikte mutasyona göre iyi gelen tedavi değişmektedir . HAÖ-F XII'de progestin kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmıştır [70]. Yine atenüe androjenlerin ve TXA'nın HAÖ-F XII'de etkinlik gösterdiği gözlenmiştir [71]. HAÖ-PLG'de TXA'nın androjen ve progestinlere göre daha etkili olduğu görülmüştür [34, 40, 72]. HAÖ-ANGPT1'de TXA'nın atakları azalttığı görülmüştür [73].

2.1.7.5 Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı

Gebelik ve emzirme döneminde atak, kısa süreli profilaksi ve uzun süreli profilakside kullanılan etkin ve güvenli tedavi plazma kaynaklı C1 INH konsantresi olup androjenlerin kullanımı kontrendikedir. Reprodüktif çağıdaki kadın hastalar androjen kullanımında doğum kontrolünün şart olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Yine TXA pC1 INH'nin bulunamadığı durumlarda kullanılabilmektedir [74].

2.2 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel disfonksiyonu, endotelin etkilerinin azalmış vazodilatasyona, proinflamatuvar bir duruma ve protrombotik özelliklere doğru kayması ile karakterize edilmektedir [75]. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi çoğu kardiyovasküler hastalık formuyla ilişkilidir [76]. Endotel disfonksiyonunda azalmış vazodilatör tepkilere katılan mekanizmalar, azalmış nitrik oksit üretimi, oksidatif fazlalık ve hiperpolarize edici faktörün azaltılmış üretimini içermektedir [77]. Adezyon moleküllerinin upregülasyonu, makrofaj kemoatraktan peptid-1 gibi kemokinlerin üretimi ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi, inflamatuvar yanıtı katılır ve protrombotik duruma katkıda bulunur. Anjiyotensin II ve endotelin-1 gibi vazoaaktif peptidler; endojen bir nitrik oksit inhibitörü olan dimetilarginin birikimi; hiperkolesterolemi; hiperhomosisteinemi; değişmiş insülin sinyali; ve hiperglisemi bu farklı mekanizmalara katkıda bulunabilir. Endotel hücrelerinin (anoikis) ayrılması ve apoptozu ilişkili fenomenlerdir. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde plak oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir erken olaydır. Endotelin rejenerasyonuna katılan dolaşımdaki endotel progenitör hücrelerindeki azalmalar endotel patofizyolojisine katılır. Endotel disfonksiyonunun ciddiyetinin kardiyovasküler olaylar için prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi, kardiyovasküler riskin azalmasıyla ilişkilendirilebilir [76].

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde önemli bir erken olay olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu büyük morfolojik belirtiler ve klinik semptomlardan önce gelişmektedir. Akış aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation- FMD) değerlendirmesi, vazodilatör fonksiyonunu in vivo incelemek için neredeyse 30 yıl önce invaziv olmayan bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir [78]. FMD'nin endotel bağımlı ve büyük ölçüde nitrik oksit aracılı arteriyel fonksiyonu yansıttığına yaygın olarak inanılmaktadır. Vasküler sağlığın bir yan belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu girişimsel olmayan teknik, denek gruplarını karşılaştırmak ve müdahalelerin bireyler içindeki etkisini değerlendirmek için öne çıkan bir ölçümdür [78].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 30.01.2020 ve 25469 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi Allerji ve İmmunoloji Kliniği'nden takipli HAÖ tanılı diyabetes mellitus(DM), vasküler hastalığı (periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, vaskülit), hipertansiyon(HT), hiperlipidemi(HL), sigara ve tütün ürünü kullanımı gibi endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek durumlara sahip olmayan; yine yaş ile endotel fonksiyon bozukluğunun artabileceği düşünüldüğü için 50 yaş ve altı 18 yaş ve üstü gebe olmayan, vücut kitle indeksi $<30 \text{ kg/m}^2$ 35 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak endotel fonksiyon bozukluğu yapabilecek durumlara sahip olmayan vücut kitle indeksi $<30 \text{ kg/m}^2$ 25 benzer yaş gruplarında, gebe olmayan sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

3.2. Yöntem

Hastaların demografik bilgileri, hastalık süreleri, ek hastalıkları ve rutin kontrollerde istenmiş olan laboratuvar tetkikleri (kan sayımı, biyokimya, C4, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu, açlık plazma glukozu , lipid profili), genetik tetkikleri (faktör XII , Angiopoietin-1, Plazminojen, Kininojen, Myoferlin ve Heparan Sülfat- Glukozamin 3 -O- Sülfat Transferaz 6 mutasyonları) ve fizik muayene bulguları tıbbi kayıtlarından elde edildi.

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun transtorasik Ekokardiyografi (EKO), FMD, Karotis intima media kalınlık (KİMK) ölçümleri yapıldı. Olası kapak patolojilerinin ve veya miyokard duvar kalınlık artışının endotel fonksiyonuna etkisinden dolayı çalışma grubuna EKO

yapıldı ve yanlış pozitiflik engellendi. Yine aterosklerotik hastalığı değil yapısal endotel fonksiyonunu değerlendirmeyi hedeflediğimizden çaloima grubuna bilateral KİMK ölçümü yapıldı.

3.2.1 Ekokardiyografi

Deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından hasta ve sağlıklı kontrol grubuna sol lateral dekübit pozisyon verilerek Vivid 7 Echocardiography device (General Electrics, Milwaukee, WI) cihazı ile orta seviye frekans aralığında (3-8 megahertz) ses dalgası kullanılarak parasternal ve apikal görüntüler elde edildi (2D, M-mode, Doppler Echocardiography). EKO görüntüleri American Society of Echocardiography (ASE) kılavuzlarının önerileri baz alınarak elde edildi [79].

3.2.2 Flow Mediated Dilatasyon Ölçümü

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla tüm katılımcılarda FMD ölçümü yapıldı. Brakial arter ölçümleri GE Vivid 7 ekokardiyografi cihazında 10 mm lineer prob ile ölçüldü. Lineer prob antekübital çukurun 3-7 cm yukarısına yerleştirildi. Ölçüm yapılan kol sabit tutularak ve işaretlenerek, görüntüler aynı yerden alındı. Longitudinal yaklaşımla brakial arter çapı bazal olarak ölçüldü. Brakiyal arter çapı eş zamanlı EKG’de QRS kompleksine göre zamanlama yapıp diyastol sonunda ölçüldü. Tansiyon manşonu ön kola sarıldı ve sistolik kan basıncının 50 mm Hg üzerinde, 5 dakika süre ile tutulup ön kol iskemisi oluşturuldu. Manşon gevşetildikten 60 sn sonra brakiyal arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. Hem bazal hem de iskemi sonrası brakiyal arter çapı için üçer ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması kaydedildi

$\% \text{FMD} = 100 \times [(\text{Hiperemik çap} - \text{Bazal çap}) / \text{Bazal çap}]$ formülü ile hesaplandı [78].

3.2.3 Bilateral Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis intima media kalınlığı ölçümü için hastalar, supin pozisyonunda, başları ekstansiyonda yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından GE Vivid 3 ekokardiyografi cihazının 10 mHz doğrusal probu kullanılarak görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm’lik distal bölge içinde 1 cm’lik bir segment belirlenip, damar lümeni ile media tabakasının oluşturduğu ekojen hat arasında intima media kalınlığı ölçüldü [80].

3.3.İstatistik

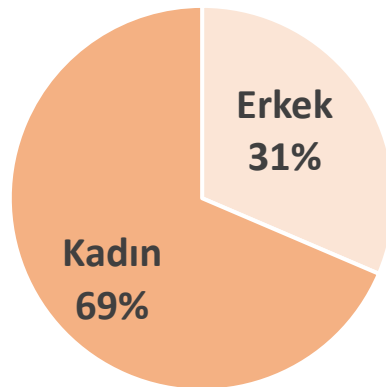
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve medyan (IQR), kategorik değişiklikler için frekans kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ya da Fisher's exact testi kullanıldı. Nicel bağımsız değişkenlerin analizinde normal dağılım olmayanlarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, normal dağılım olanlarda varyans analizi ve student t testi kullanıldı. Korelasyon analizinde verilerin dağılım özelliğine göre Spearman ve Pearson analizleri kullanıldı. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi için SPSS 27.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 HAÖ Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların yaşları 20 ile 47 arasında değişmektedir. Medyan (IQR) yaş 29'yıldır (24-34). Hastaların %31.4'ü (n=11) erkek ve %68.6'sı (n=24) kadındır (Şekil1).

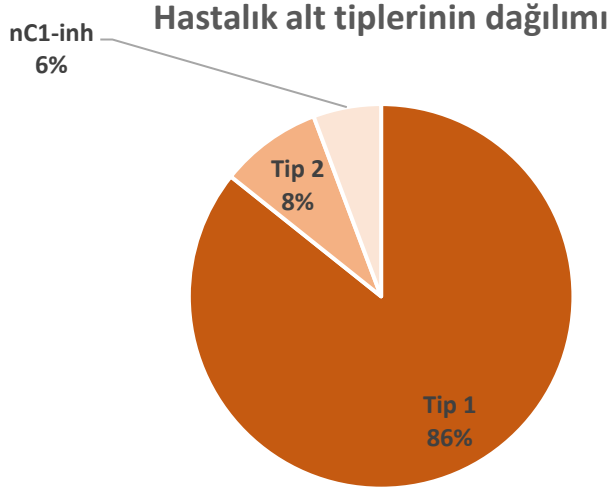
Hastaların Cinsiyet Dağılımı



Şekil 1: HAÖ hastalarının cinsiyet dağılımı.

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi $24.25 \pm 3.98 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Hastaların %80'inin (n=28) aile öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü olmayan hastaların %42.9'u erkek (n=3), %57.1'i kadındı (n=4).

Hastaların %85.7'si (n=30) Tip 1 HAÖ , %8.6'sı (n=3) Tip 2 HAÖ, %5.7'si (n=2) nC1-INH HAE tanılıdır (Şekil 2).

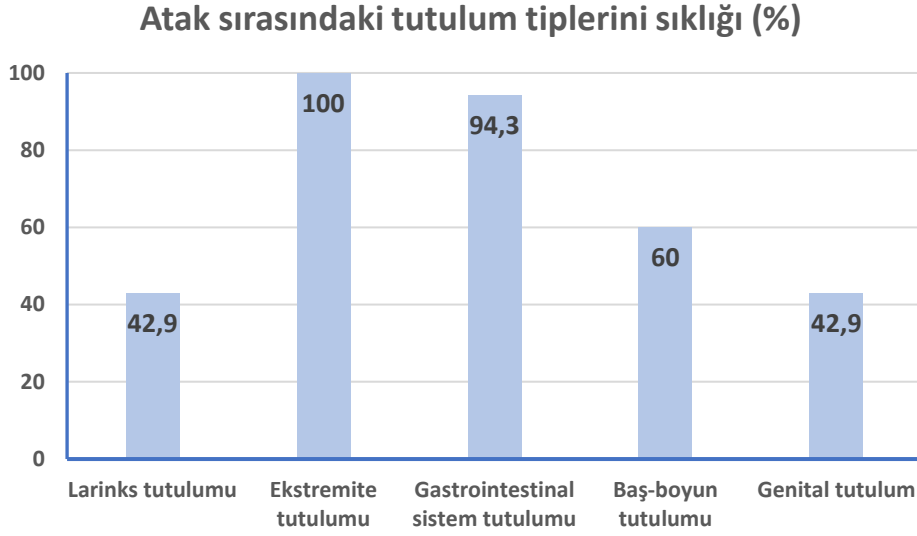


Şekil 2: Hastalık Alt Tiplerinin Dağılımı (nC1-INH: Normal C1 İnhibitör düzey ve Fonksiyonlu HAÖ, HAÖ: hereditör anjioödem)

Hastaların tanı yaşı ortalama 22 ± 8.3 yıl idi. Hastaların semptom başlama yaşı ise medyan (IQR) 11 yıldır (7- 11). Hastaların geçirdiği yıllık atak sayısı medyan (IQR) 18 (7-42) 18'idi (7- 42). Hastaların atak tutulum yerleri; larinks %42,9 (n=15), ekstremiteler %100 (n=35), gastrointestinal sistem %94.3 (n=33), baş-boyun %60 (n=21), genital %42.9 (n=15) şeklindeydi (Şekil 3). Hastaların tanı anında C1 INH düzeyi: medyan (IQR) 5.88'idi mg/dL (4.8- 8), C4 düzeyi: medyan (IQR) 4.1 mg/dL (3-5.7) idi. Hastaların %42.9 (n=15) uzun süreli profilaksi tedavisi almaktayken, %62.9 (n=22) ataklar sırasında tedavi almaktaydı.

Hastaların %14.3'ü (n=5) işlem sırasında aktif anjioödem atağı geçirmekteydi. Aktif ataktaki hastaların hepsi kadındı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de detaylı olarak verilmiştir.



Şekil 3: HAÖ hastalarının atak tutulum yerlerinin dağılımı

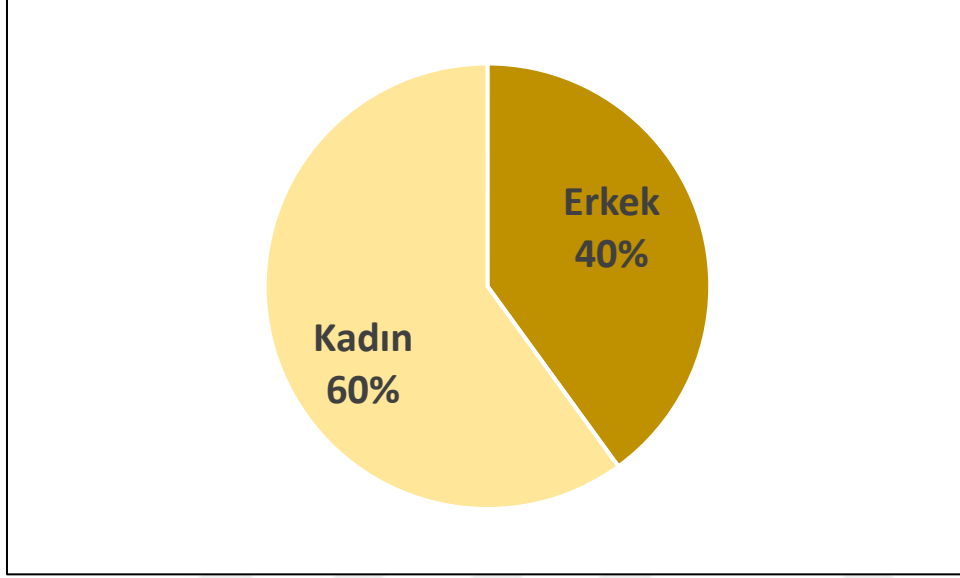
Tablo 1: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların özellikleri		
Tanı yaşı, ortalama $\pm$ ss (yıl)		22 $\pm$ 8.3
Semptom başlama yaşı, medyan (IQR) (yıl)		11 (7-18)
Aile öyküsü olan, n (%)		28 (80)
Hereditör Anjioödem		
	Tip 1, n (%)	30 (85.7)
	Tip 2, n (%)	3 (8.6)
	Normal C1-inhibitör, n (%)	2 (5.7)
Aktif atak geçiren, n (%)		5 (14.3)
Genel atak tutulum yerleri		
	Larinks, n (%)	15 (42.9)
	Ekstremitte, n (%)	35 (100)
	GIS, n (%)	33 (94.3)
	Baş-boyun, n (%)	21 (60)
	Genital, n (%)	15 (42.9)
Yıllık atak sayısı, medyan (IQR)		18 (7-42)
C1 inhibitör düzeyi, medyan (IQR) (mg/dL) (tanı anında)		5.88 (4.8-8)
C4 düzeyi, medyan (IQR) (mg/dL) (tanı anında)		4.1 (3-5.7)
Tedavi		
	Uzun dönem profilaksi alan, n (%)	15 (42.9)
	Atak anında tedavi alan, n (%)	22 (62.9)

SS: standart sapma, GİS: gastrointestinal sistem

4.2. Kontrol Grubunun Özellikleri

Kontrol grubunun yaşları 21 ile 45 arasında değişmekteydi. Medyan (IQR) yaş 31 yıl (26- 34.5) idi. Kontrol grubunun %40'ı (n=10) erkek ve %60'ı (n=15) kadındı. Medyan (IQR) VKİ: 18.51 (16-24.5) kg/m² 'di.



Şekil 4 : Sağlıklı Kontrollerin Cinsiyet dağılımı

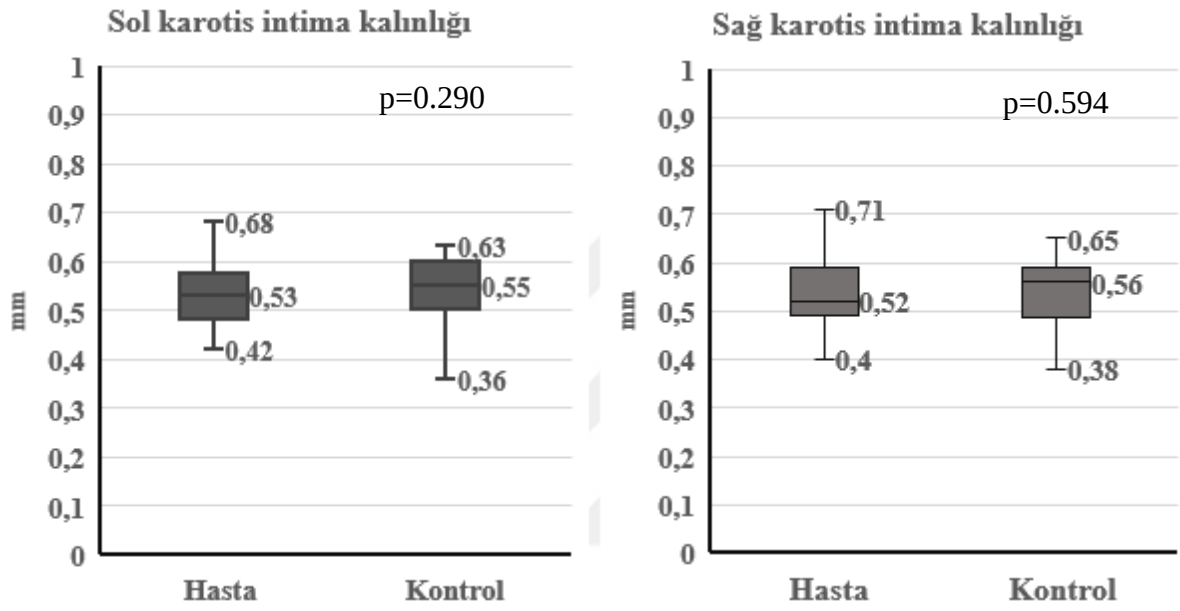
Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verilerinin karşılaştırması

	Hasta Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=25)	p
Yaş, ortanca (ÇAA) (yıl)	29 (24-34)	31 (26-34.5)	>0.05
Kadın, n (%)	24 (68.6)	15 (60)	>0.05

4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun Karotis İntima Media Ölçümü Sonuçları ve Karşılaştırması

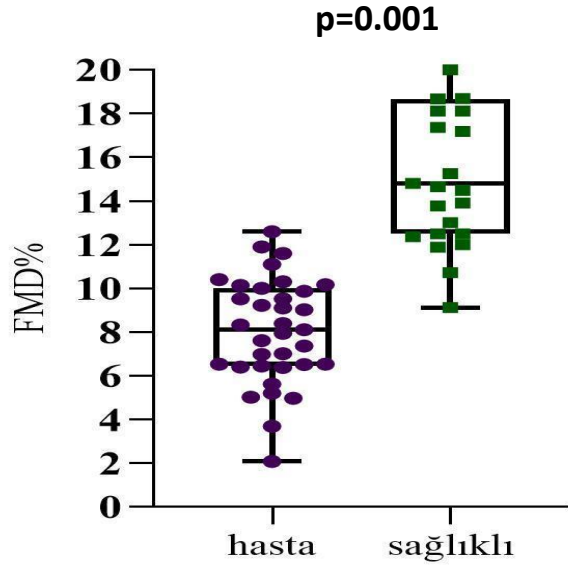
Hastaların sol KİMK medyan (IQR) 0.53 (0.48-0.58) mm , sağlıklı kontrol grubunun sol KİMK medyan (IQR) 0.55 (0.49-0.6) mm ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.290$) (Şekil 5). Hastaların sağ KİMK medyan (IQR) 0.52 (0.49-0.59) mm , sağlıklı kontrol grubunun sağ KİMK medyan (IQR) 0.56 (0.48-0.59) mm hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.594$) (Şekil 5).



Şekil 5: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sol ve Sağ Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümleri (milimetre)

4.4 Hasta ve Kontrol Grubunun FMD Ölçümleri ve Karşılaştırması

Hastaların FMD yüzdesi medyan (IQR) 8.11(6.46-10.0), sağlıklı kontrol grubunun FMD yüzdesi medyan (IQR) 14.81(12.5-18.68) olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.001$).

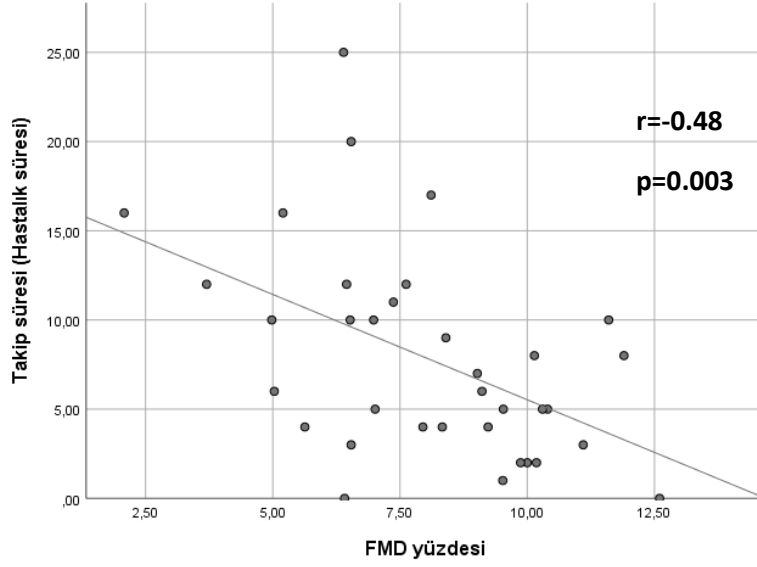


Şekil 6: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun FMD ölçümlerinin karşılaştırması

4.5 Hastaların FMD değerleri üzerinde etkili olabilecek demografik ve klinik özelliklerin analizi

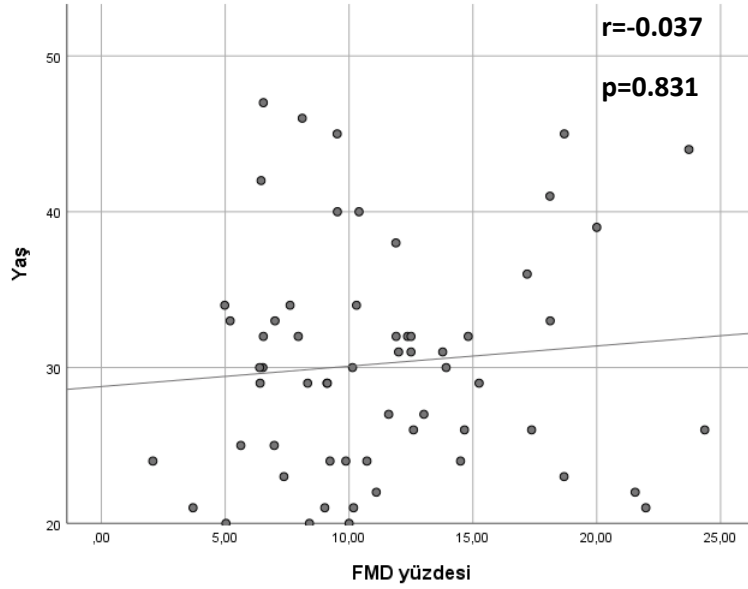
Hastaların (n=35) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS % 8.049 $\pm$ 2.406'dır. Hasta erkeklerin (n=11) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS %7.96 $\pm$ 2.92, Hasta kadınların (n=24) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS %8,08 $\pm$ 2,19'dur, kadın erkek FMD yüzdesi karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.137).

Hastalık süresi ortalama $\pm$ SS 7.82 $\pm$ 5.83 yıldır. Hastalık süresinin FMD yüzdesi ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterdiği saptandı. (r – 0.48 p= 0.003) (Şekil 7).



Şekil 7: Hastalık süresi FMD yüzdesi korelasyon grafiği

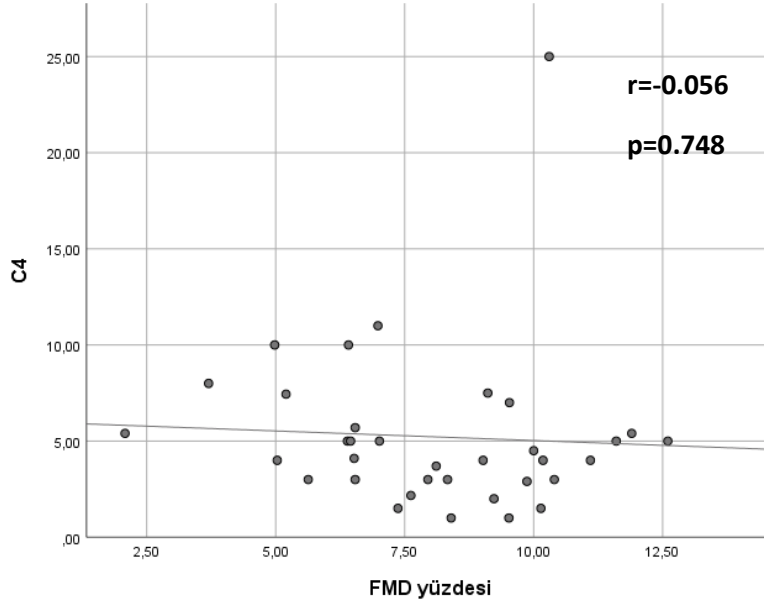
Hastaların yaşı ortalama 29.83 ± 7.73 ' idi ve bu değerin FMD yüzdesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($r = -0.037$ $p = 0.831$) (Şekil 8).



Şekil 8 : Yaş FMD yüzdesi korelasyon grafiği

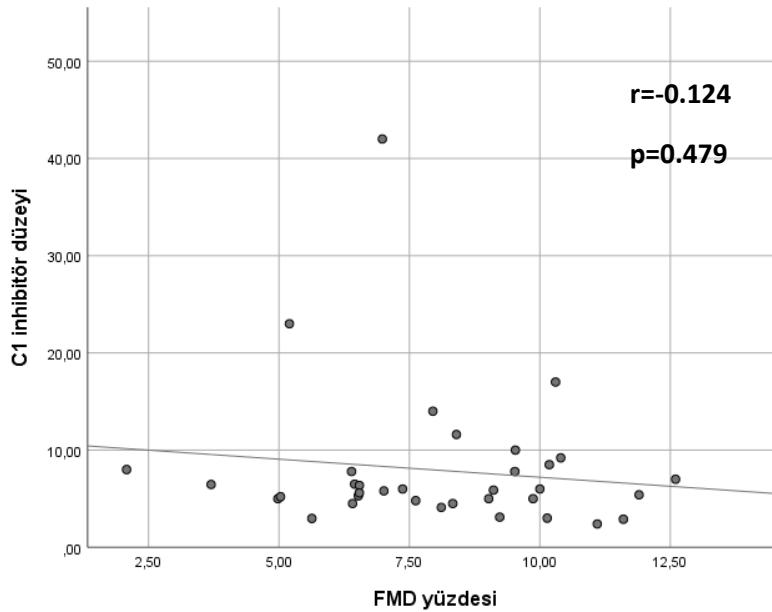
Ölçümler sırasında aktif atakta olan hasta 5 hasta vardı. Atakta olmayan hasta %85.7 ($n=30$)' idi. Aktif atakta olan hastaların FMD yüzdesi ile atakta olmayan hastaların FMD yüzdesi arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p = 0.581$).

Hastaların yıllık atak sayısı ortalama $\pm$ SS 28.17 $\pm$ 27.65 olup FMD yüzdesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($r = 0.008$ $p= 0.966$). Hastaların tanı anındaki C4 düzeyi ortalama $\pm$ SS 5.22 $\pm$ 4.25 mg/dL olup FMD yüzdesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($r = 0.056$ $p= 0.748$) (Şekil 9).



Şekil 9: Tanı sırasında bazal C4 düzeyi (mg/dL) FMD yüzdesi korelasyon grafiği

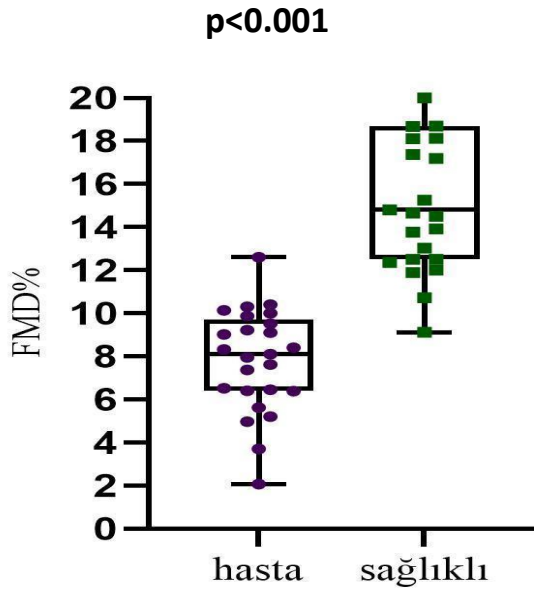
Hastaların tanı anındaki C1 INH düzeyi ortalama 7.93 $\pm$ 7.23 mg/dL olup FMD yüzdesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($r = 0.124$ $p= 0.479$) (Şekil 10).



Şekil 10: Tanı sırasında bazal C1 INH düzeyi (mg/dL) FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Larinks tutulumu olan hastaların (n=15) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 7.61 $\pm$ 1.83 olup, Larinks tutulumu olmayan hastaların (n=20) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 8.37 $\pm$ 2.76 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.295). GİS tutulumu olan hastaların (n=33) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 8.01 $\pm$ 2.45 olup, GİS tutulumu olmayan hastaların (n=2) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 8.68 $\pm$ 1.85 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.483) . Genital tutulumu olan hastaların (n=15) FMD yüzdesi medyan (IQR) 6.98 (6.39-8.4) olup, genital tutulumu olmayan hastaların (n=20) FMD yüzdesi medyan (IQR) 9.17 (6.65-10.13) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.123) . Baş boyun tutulumu olan hastaların (n=21) FMD yüzdesi medyan (IQR) 8.11 (6.48-9.52) olup, baş boyun tutulumu olmayan hastaların (n=14) FMD yüzdesi medyan (IQR) 7.655 (6.21-10.23) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.895)

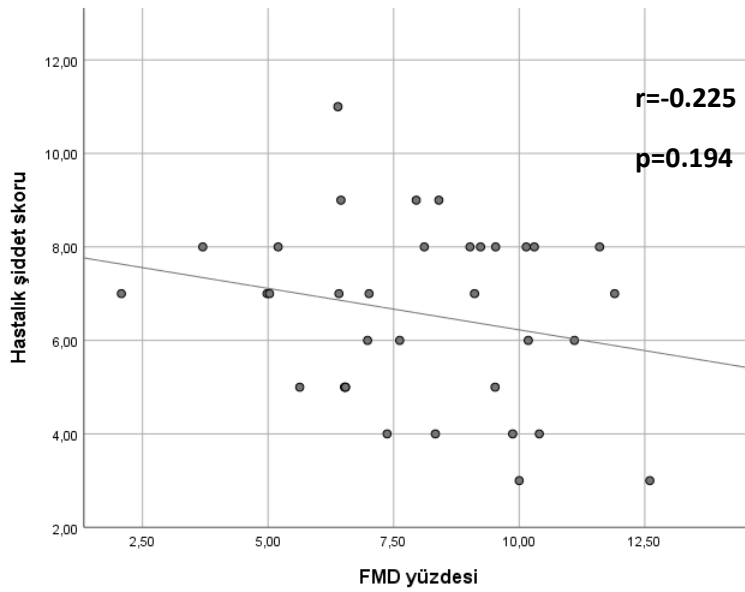
Danazol kullanmayan hastaların (n=24) FMD yüzdesi medyan (IQR) 8.03 (6.39-9.71) olup, sağlıklı kontrol grubunun (n=25) FMD yüzdesi medyan (IQR) 14.81(12.5-18.68) olup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 11).



Şekil 11 : Danazol Tedavisi Almayan Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun FMD yüzde değerlerinin karşılaştırması

Uzun Süreli Profilaksi tedavisi alan hastaların (n=15) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 8.05 $\pm$ 2.69, USP tedavisi almayan hastaların (n=20) FMD yüzdesi ortalama $\pm$ SS 8.04 $\pm$ 2.24 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.390)

Hastaların ortalama hastalık şiddeti skoru ortalama 6.57 $\pm$ 1.89 olup FMD yüzdesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (r = -0.225 p= 0.194). Bütün hastaların ekstremitte tutulumu olması nedeniyle (n=35) bu tutulum tipinin FMD yüzdesine etkisi açısından karşılaştırma yapılmadı (Şekil 12).



Şekil 12: Hastalık Şiddeti Skoru ile FMD yüzdesi korelasyon grafiği

Hasta erkeklerin (n=11) FMD yüzdesi ortalama %7.96 $\pm$ 2.92, Hasta kadınların (n=24) FMD yüzdesi ortalama %8,08 $\pm$ 2,19 olup karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.137).

Tablo 3: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun KİMK ve FMD ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hasta [ortanca (ÇAA)]	Kontrol [ortanca (ÇAA)]	p
KİMK			
Sol (mm)	0.53 (0.48-0.58)	0.55 (0.49-0.6)	0.290
Sağ (mm)	0.52 (0.49-0.59)	0.56 (0.48-0.59)	0.594
FMD bazal	3.22 (2.88-3.54)	3.06 (2.7-3.5)	0.280
FMD sonrası	3.43 (3.12-3.82)	3.54 (3.06-4.12)	0.649
FMD (%)	8.11(6.46-10.0)	14.81(12.5-18.68)	<0.001

KİMK: karotis intima media kalınlığı FMD: akış aracılı vazodilatasyon

Tablo 4: HAÖ hastalarında FMD değerlerinin demografik ve klinik özellikleri ile korelasyon analizi

HAÖ HASTA GRUBU	Hastalık süresi		Tanı anındaki C4 düzeyi		Tanı anındaki C1 inhibitör düzeyi		Hasta yaşı		Yıllık Atak sayısı		Hastalık Şiddeti Skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FMD (%)	-0.48	0.003	-0.056	0.748	-0.124	0.479	-0.037	0.831	-0.008	0.966	0.225	0.194

5. TARTIŞMA

Çalışmamız literatürde HAÖ hastalığında endotel disfonksiyonun varlığını yapısal olarak ortaya koyması nedeniyle önem arz etmektedir.

Çalışmaya 35 HAÖ hastası dahil edilebilmiştir. Bu hastalığın nadir görülmesi ve endotel disfonksiyonu açısından eleme kriterlerinin çokluğunu göz önüne alırsak hasta sayısının yetersiz olmadığı kanaatindeyiz. Ayrıca, literatürde FMD bakılan tek çalışma ile hasta ve kontrol grubu sayılarımız benzerdi [10]. Bu hasta sayısı ile yapılan çalışmanın bulguları nadir görülen bir hastalık için yeterli kanaat oluşturacaktır.

HAÖ hastalarında ataklar sırasında çeşitli vazoaktif mediyatör düzeylerinin arttığı, vasküler endotel bütünlüğünün bozulduğu ve vasküler geçirgenliğin arttığı daha önceki çalışmalarda hastaların atak sırasındaki mediyatör düzeyleri ile ataksız dönemdeki mediyatör düzeyleri karşılaştırılarak gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hastalarda atak sırasında ataksız olduğu dönemlere göre arjinin vazopressin (AVP), adrenomedullin (ADM), endotelin-1 (ET-1) ve anjiyopietin-1 (ANGPT-1) gibi vazoaktif mediyatörlerin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur [81-83]. Ataksız dönemdeki HAÖ hastaları ile benzer yaştaki sağlıklılar arasında vazoaktif mediyatörler karşılaştırıldığında hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre endokan, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), asimetrik dimetilarjinin (ADMA) moleküllerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [83-85]. Ancak HAÖ’de moleküler düzeyde endotel disfonksiyonun varlığının saptandığı bu çalışmaların hiçbirinde vazoaktif mediyatörlerin artışının yapısal karşılığı gösterilmemiştir. Literatürde daha önce yapılmış bir çalışmada endotel disfonksiyonu yapabilecek sebepler açısından benzer özellik ve sayısal değere sahip olan 26 HAÖ hastası ile sağlıklı kontrol (n=30)

grubunun sol ön inen koroner arterdeki koroner akış rezervi (CFR) ölçümü ve karotis intima media kalınlık ölçümü yapılmış olup, karotis intima media kalınlık ölçümünde hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmayıp ($p=0.160$), sol ön inen koroner arterdeki koroner akış rezervi (CFR) ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Başka bir çalışmada HAÖ ($n=20$) hastası ile sağlıklı kontrol grubu ($n=20$) retinal mikrovasküler perfüzyon açısından bilateral göz muayenesi yapılmış olup HAÖ hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük retina kapiller yoğunluğu ($p < 0.0001$) ve daha yüksek retina kalınlığı gösterilmiştir ($p < 0.006$). Bu durum HAÖ hastalarında mikrovasküler endotelial disfonksiyon varlığını desteklemektedir [8]. Daha sonra Nebenfürher ve ark.'ları 33 HAÖ hastası ve sağlıklı kontrolleri dahil ettikleri çalışmalarında hastalar ile sağlıklılar arasında FMD ölçümleri açısından fark saptamamışlar ve HAÖ hastalarında endotel disfonksiyonu gelişmediği şeklinde bir sonuca varmışlardır [10]. Literatürde bulunan bu çelişkili sonuçlar nedeniyle biz de kendi HAÖ hasta grubumuzda endotel fonksiyonlarını FMD ölçümü ile değerlendirdik. Endotel disfonksiyonuna neden olabilecek ileri yaş, sigara içilmesi, obezite, ailede erken ateroskleroz hastalık öyküsü, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca subklinik ateroskleroz varlığını dışlamak için karotis intima media kalınlık ölçümleri yapıldı. Hem FMD hem de KİMK ölçümleri objektif olabilmesi adına bu konuda uzman tek bir hekim (DB) tarafından yapıldı. Sonuçlar, benzer yaş grubunda olan ve yine endotel disfonksiyonu yapabilecek risk faktörleri olmayan tamamen sağlıklı bireylerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda HAÖ hastalarının ($n=35$) FMD ölçümlerinin sağlıklı kontrollere göre ($n=25$) anlamlı düzeyde azalmış olduğu gösterilmiştir ($p=0.001$). Diğer taraftan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında KİMK ölçümleri benzer bulunmuştur (sol $p=0.290$, sağ $p=0.594$). Bu bulgular, HAÖ hastalarında endotel disfonksiyonun aterosklerotik süreçten ziyade hastalığa bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Ayrıca ilerleyen yıllarda aşikar ya da subklinik aterosklerotik hastalıkların gelişiminden önce FMD ile endotel disfonksiyonunun saptanıp takip edilebileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da yine benzer olarak HAÖ hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karotis intima media kalınlığı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [9]. Bulgularımızın, hem hastalığın patofizyolojisinde bazı noktaları aydınlatarak hem de klinik pratikte HAÖ hastalarını takip eden hekimlerimize hastalığın prognozu açısından yol göstererek faydalı olacağına inanmaktayız. Ancak, bu hastaların prospektif takibi ile erken dönemde gelişen endotel disfonksiyonunun mortalite ve morbidite üzerine etkisi ortaya koyulmalıdır.

Hastalığın otozomal dominant kalıtım ile kadın ve erkekte eşit oranda görülmesine rağmen hormonal faktörlerden dolayı kadınlarda daha hastalığın daha şiddetli seyretmesinden dolayı takipli kadın hasta sayısının erkek sayısından yüksek olması ve Türkiye’de erkek popülasyonu arasından yaygın sigara kullanımı olmasından dolayı çalışmamızın kadın (n=24), erkek(n=11) dağılımı eşit olmayıp literatürdeki benzer çalışmalarda da benzer oran görülmüştür [85]. Çalışmamızda HAÖ tanılı erkek ve kadınlar arasında FMD yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmadı($p=0.137$).

HAÖ’de endotel disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülen faktörlerden birisi uzun süreli profilaksi için kullanılan zayıflatılmış androjenlerin dislipidemik etkisidir [10]. Çalışmamıza rutin takiplerinde lipid profil bozukluğu saptanan hastalar dahil edilmemiştir. Yapılan önceki çalışmalarda danazol kullanan HAÖ hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KİMK benzer bulunmuştur [86, 87]. Ayrıca danazol kullanan ve kullanmayanların hastalar arasında FMD ölçümleri de benzer bulunmuştur [8]. CFR ölçümü yapılan çalışmada danazol kullanımının ve hastalık şiddet skorunun CFR ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır [9]. Biz de çalışmamızda danazol kullanan ve kullanmayan hastaların verilerini karşılaştırdığımızda FMD ve KİMK ölçümleri arasında fark saptanmamıştır. Dolayısıyla danazolün lipid profil bozukluğundan bağımsız olarak endotel disfonksiyonuna neden olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hastalarda FMD ölçümlerinin sağlıklılara göre düşük olması nedeniyle mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu geliştiğini düşündüğümüz için hastalık ilişkili faktörleri ile ileri analizler yapıldı. Hastalık şiddeti skoru ile FMD yüzdesi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r= - 0.225$ $p=0.194$). Demirtürk ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermiştir [78]. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hastalık süresinin (takip süresi) FMD yüzdesine etkisi anlamlı bulunmuştur ($r= - 0.480$ $p=0.003$). Yine ağır tutulum olan larinks anjioödemli geçiren hastaların FMD ölçümleri ile larinks tutulumu olmayan hastaların FMD ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.295$). Ayrıca çalışma sırasında aktif atakta olan 5 HAÖ hastasının hepsi kadındı. Atakta olan HAÖ hastalarının FMD yüzdesi ile atakta olmayan hastaların FMD yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp ($p=0.551$) bu sayının kesin sonuca varmak için yetersiz olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda tanıda gecikme süresiyle FMD yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup ($r= - 0.254$ $p=0.114$), hastaların hayatı tehdit edici atakları olduğundan

dolayı tedavisiz izlem mümkün olmadığından dolayı tedaviyle endotel fonksiyonu arasında ilişkiye yorum yapmak mevcut çalışmalar dahilinde mümkün değildir.

Yine literatürde taradığımız bir diğer çalışmada HAE hastalığının endotel fonksiyonuna etkisini araştırmak amacıyla bilinen endotel disfonksiyonu yapabilecek sebeplere sahip olmayan ataksız dönemdeki HAÖ n =24 hastaları ile sağlıklı kontrol n= 24 grubu karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda güçlü bir nitrik oksit sentezi inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyi ve invaziv olmayan parmak pletismografisi ile reaktif hiperemi indeksi: RHI hesaplanmıştır. Sonuç olarak HAÖ hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede RHI düşüklüğü ($p < 0.0001$) e ADMA yüksekliği ($p < 0.01$) saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre HAÖ hastalığına daha önce koroner arterlerde görülen disfonksiyonun periferik damarları da kapsadığı düşünülmüştür. Aynı çalışmada hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık şiddet skoru ve cinsiyet ile ADMA düzeyi ve RHI arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [85]. Bahsi geçen Firunu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma HAÖ hastalarında gerek endotel disfonksiyonu saptanması gerek bizim çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz gibi FMD yüzdesi ile hasta yaşı ($r = -0.037$ $p = 0.831$), hastalık başlangıç yaşı ($r = -0.141$ $p = 0.419$), hastalık şiddet skoru ($r = -0.225$ $p = 0.194$) ve cinsiyet ($p = 0.129$) arasında anlamlı fark bulunmaması açısından paraleldir. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hastalık süresinin (takip süresi) FMD yüzdesine etkisi anlamlı bulunmuştur ($r = -0.480$ $p = 0.003$)

Çalışmamızda eş zamanlı kanda vazoaktif mediyatörlerin bakılmamış olması, çalışma grubumuzun alt tiplerinin örneklem grubunun az sayıda hasta içermesi çalışmamızdaki kısıtlılıktır.

Sonuç olarak, çalışmamız HAÖ hastalarında aterosklerozdan bağımsız endotelial disfonksiyonunu yapısal olarak göstermiştir. Ayrıca endotel disfonksiyonunun hastalık şiddetinden bağımsız ancak uzun hastalık süresi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla bu hastaların prospektif olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından yakın takip edilmeleri mortalite ve morbidite açısından fayda sağlayabilir. Bu nedenle, bulgularımızın daha geniş kapsamlı çalışmalar ile teyit edilmesi önemlidir.

6. KAYNAKÇA

1. Maurer, M., et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update*. Allergy, 2022. **77**(7): p. 1961-1990.
2. Lumry, W.R. and R.A. Settipane. *Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
3. Pappalardo, E., et al., *Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema*. Journal of allergy and clinical immunology, 2000. **106**(6): p. 1147-1154.
4. Maurer, M., et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update*. World Allergy Organization Journal, 2018. **11**(1): p. 1-20.
5. Reshef, A., M. Kidon, and I. Leibovich, *The story of angioedema: from Quincke to bradykinin*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016. **51**(2): p. 121-139.
6. Demirtürk, M., et al., *Endocan: A Novel Marker of Endothelial Dysfunction in C1-Inhibitor-Deficient Hereditary Angioedema*. Int Arch Allergy Immunol, 2017. **174**(2): p. 104-107.
7. Demirtürk, M., et al., *Increased eNOS levels in hereditary angioedema*. International Immunopharmacology, 2014. **20**(1): p. 264-268.
8. Triggianese, P., et al., *Evaluation of retinal microvascular perfusion in hereditary angioedema: a case-control study*. Orphanet J Rare Dis, 2020. **15**(1): p. 20.
9. Demirtürk, M., et al., *There is an increased risk of atherosclerosis in hereditary angioedema*. Int Immunopharmacol, 2012. **12**(1): p. 212-6.
10. Nebenführer, Z., et al., *Flow-mediated vasodilation assay indicates no endothelial dysfunction in hereditary angioedema patients with C1-inhibitor deficiency*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019. **122**(1): p. 86-92.
11. Maurer, M., et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*. World Allergy Organization Journal, 2022. **15**(3): p. 100627.
12. deShazo, R.D. and M.M. Frank, *Genius at work: Osler's 1888 article on hereditary angioedema*. Am J Med Sci, 2010. **339**(2): p. 179-81.

13. Zuraw, B.L., *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018. **141**(3): p. 884-885.
14. Bouillet, L., et al., *Disease expression in women with hereditary angioedema*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(5): p. 484. e1-484. e4.
15. Aygören-Pürsün, E., et al., *Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies*. Orphanet journal of rare diseases, 2018. **13**(1): p. 1-9.
16. Mansi, M., et al., *Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients*. Journal of Internal Medicine, 2015. **277**(5): p. 585-593.
17. Busse, P.J. and S.C. Christiansen, *Hereditary angioedema*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(12): p. 1136-1148.
18. Joseph, K., B.G. Tholanikunnel, and A.P. Kaplan, *Factor XII-independent cleavage of high-molecular-weight kininogen by prekallikrein and inhibition by C1 inhibitor*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(1): p. 143-9.
19. Ichinose, A., K. Fujikawa, and T. Suyama, *The activation of pro-urokinase by plasma kallikrein and its inactivation by thrombin*. J Biol Chem, 1986. **261**(8): p. 3486-9.
20. Zuraw, B.L., et al. *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2012.
21. Bygum, A., *Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey*. British Journal of Dermatology, 2009. **161**(5): p. 1153-1158.
22. Ponard, D., et al., *SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes*. Human mutation, 2020. **41**(1): p. 38-57.
23. Nzeako, U.C., E. Frigas, and W.J. Tremaine, *Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain*. Journal of clinical gastroenterology, 2002. **34**(1): p. 57-61.
24. Zuraw, B.L., et al., *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2013. **1**(5): p. 458-467.
25. Christiansen, S.C., et al., *Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity*. Clinical pediatrics, 2016. **55**(10): p. 935-942.
26. Caballero, T., et al., *Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2016. **26**(6): p. 383-386.

27. Craig, T., *Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc, 2020. **41**(Suppl 1): p. S30-s34.
28. Bork, K. and S.-E. Barnstedt, *Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema*. The Journal of the American Dental Association, 2003. **134**(8): p. 1088-1094.
29. Farkas, H., et al., *"Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema*. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. **51**(2): p. 140-51.
30. Karim, Y., H. Griffiths, and S. Deacock, *Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema*. J Clin Pathol, 2004. **57**(2): p. 213-4.
31. Gompels, M.M., et al., *A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency*. J Clin Pathol, 2002. **55**(2): p. 145-7.
32. Gompels, M., et al., *C1 inhibitor deficiency: consensus document*. Clinical & Experimental Immunology, 2005. **139**(3): p. 379-394.
33. Cohen, A.J., C. Laskin, and S. Tarlo, *C1 esterase inhibitor in pregnancy*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **90**(3 Pt 1): p. 412-3.
34. Agostoni, A., et al., *Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(3 Suppl): p. S51-131.
35. Porebski, G., M. Kwitniewski, and A. Reshef, *Biomarkers in Hereditary Angioedema*. Clin Rev Allergy Immunol, 2021. **60**(3): p. 404-415.
36. Caballero, T., *Treatment of Hereditary Angioedema*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2021. **31**(1): p. 1-16.
37. Bork, K., et al., *Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course*. The American journal of medicine, 2006. **119**(3): p. 267-274.
38. Lumry, W., et al., *Advances in Hereditary Angioedema: The Prevention of Angioedema Attacks With Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy*. J Infus Nurs, 2020. **43**(3): p. 134-145.
39. Craig, T.J., et al., *Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009. **124**(4): p. 801-808.
40. Wirth, K.J., H. Heitsch, and B.A. Schöikens, *Kinin receptor antagonists: unique probes in basic and clinical research*. Canadian journal of physiology and pharmacology, 1995. **73**(7): p. 797-804.

41. Farkas, H. and K.V. Köhalmi, *Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years*. Expert Review of Clinical Immunology, 2018. **14**(6): p. 447-460.
42. Schneider, L., et al., *Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor*. Journal of allergy and clinical immunology, 2007. **120**(2): p. 416-422.
43. Cicardi, M., et al., *Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(6): p. 523-531.
44. Bork, K., et al., *Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2011. **112**(1): p. 58-64.
45. Aygören-Pürsün, E., et al., *Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history*. Allergy, 2013. **68**(8): p. 1034-9.
46. Ajewole, O., et al., *Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc, 2021. **42**(3): p. 205-213.
47. Li, H.H. *Hereditary angioedema: Long-term prophylactic treatment*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
48. Craig, T., et al., *Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2018. **121**(6): p. 673-679.
49. Zuraw, B.L., *Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short-and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new?* Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **100**(1): p. S13-S18.
50. Bowen, T., et al., *Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **100**(1): p. S30-S40.
51. Levy, D.S., et al., *Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2020. **16**(1): p. 1-9.
52. Andrási, N., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency*. International Immunopharmacology, 2020. **80**: p. 106216.

53. Valerueva, A., et al., *Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry*. World Allergy Organization Journal, 2021. **14**(4): p. 100535.
54. Riedl, M.A., et al., *Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2014. **112**(2): p. 163-169. e1.
55. Banerji, A., et al., *Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial*. Jama, 2018. **320**(20): p. 2108-2121.
56. Banerji, A., et al., *Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study*. Allergy, 2022. **77**(3): p. 979-990.
57. Johnston, D.T., et al., *Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study*. Clinical & Experimental Allergy, 2021. **51**(10): p. 1391-1395.
58. Syed, Y.Y., *Lanadelumab: a review in hereditary angioedema*. Drugs, 2019. **79**(16): p. 1777-1784.
59. Powell, J., C. Piszczatoski, and E. Rubido, *Orladeyo (Berotralstat): A Novel Oral Therapy for the Prevention of Hereditary Angioedema*. Annals of Pharmacotherapy, 2022. **56**(4): p. 488-493.
60. Manning, M.E. and J.M. Kashkin. *Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: Review of phase II and III studies*. in *Allergy and Asthma Proceedings*. 2021. OceanSide Publications, Inc.
61. Gompels, M.M. and R.J. Lock, *C1 inhibitor deficiency: diagnosis*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(4): p. 460-2.
62. Bowen, T., et al., *2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2010. **6**(1): p. 1-13.
63. Bork, K., A. Bygum, and J. Hardt, *Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **100**(2): p. 153-161.
64. Craig, T.J., *Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc, 2008. **29**(3): p. 225-31.
65. Bork, K. and V. Schneiders, *Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema*. Journal of hepatology, 2002. **36**(5): p. 707-709.

66. Fuzi, J., et al., *Tranexamic acid in otorhinolaryngology—A contemporary review*. World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2021. **7**(4): p. 328-337.
67. Longhurst, H. and E. Zinser, *Prophylactic therapy for hereditary angioedema*. Immunology and Allergy Clinics, 2017. **37**(3): p. 557-570.
68. Horiuchi, T., et al., *The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema—A systematic review*. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy, 2018. **1**(4): p. 126-138.
69. Sheffer, A.L., K.F. Austen, and F.S. Rosen, *Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema*. New England Journal of Medicine, 1972. **287**(9): p. 452-454.
70. Bork, K., et al., *Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII)*. Allergy, 2017. **72**(2): p. 320-324.
71. Piñero-Saavedra, M., et al., *Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2016. **117**(5): p. 520-526.
72. Bork, K., et al., *Treatment of patients with hereditary angioedema with the c. 988A>G (p. Lys330Glu) variant in the plasminogen gene*. Orphanet journal of rare diseases, 2020. **15**(1): p. 1-10.
73. Bafunno, V., et al., *Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018. **141**(3): p. 1009-1017.
74. Caballero, T., et al., *Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review*. International Journal of Women's Health, 2014. **6**: p. 839.
75. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. nature, 1980. **288**(5789): p. 373-376.
76. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction*. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(8): p. 1983-1992.
77. Eberhardt, W., et al., *Nitric oxide modulates expression of matrix metalloproteinase-9 in rat mesangial cells*. Kidney Int, 2000. **57**(1): p. 59-69.
78. Thijssen, D.H., et al., *Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011. **300**(1): p. H2-H12.

79. Hahn, R.T., et al., *Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(9): p. 921-64.
80. Wang, K., et al., *Fully Automatic Measurement of Intima-Media Thickness in Ultrasound Images of the Common Carotid Artery Based on Improved Otsu's Method and Adaptive Wind Driven Optimization*. Ultrason Imaging, 2020. **42**(6): p. 245-260.
81. Kajdácsi, E., et al., *Novel Vasoregulatory Aspects of Hereditary Angioedema: the Role of Arginine Vasopressin, Adrenomedullin and Endothelin-1*. J Clin Immunol, 2016. **36**(2): p. 160-70.
82. Ferrara, A.L., et al., *Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators?* International Immunopharmacology, 2020. **78**: p. 106079.
83. Demirtürk, M., et al., *Increased eNOS levels in hereditary angioedema*. Int Immunopharmacol, 2014. **20**(1): p. 264-8.
84. Demirturk, M., et al., *Endocan: a novel marker of endothelial dysfunction in C1-inhibitor-deficient hereditary angioedema*. International Archives of Allergy and Immunology, 2017. **174**(2): p. 104-107.
85. Firinu, D., et al., *Impaired Endothelial Function in Hereditary Angioedema During the Symptom-Free Period*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 523.
86. Birjmohun, R.S., et al., *Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema*. Clin Ther, 2008. **30**(12): p. 2314-23.
87. Szegedi, R., et al., *Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients*. Atherosclerosis, 2008. **198**(1): p. 184-91.