



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**UMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ**

**HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIğI HAKKINDA**  
**HEKİMLERİN BİLGİ DÜZEYLERİNE EğİTİMİN ETKİSİNİN**  
**DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tuğba GÜNEŞ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2025**



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIğI HAKKINDA  
HEKİMLERİN BİLGİ DÜZEYLERİNE EğİTİMİN ETKİSİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba GÜNEŞ

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Süleyman Ersoy

Yardımcı Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Mehmet Yaşar zkars

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Ersoy'a;

Asistanlığım süresince klinik deneyimlerini paylaşan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Emin Pala'ya;

Çalışmamın her aşamasında bana yön veren, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında sonuna kadar destek olan, engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra sabrını ve özverili yaklaşımını benden esirgemeyen çok kıymetli hocam ve yardımcı tez danışmanım olan Prof. Dr. Mehmet Yaşar Özkars'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum ve bilgilerinden faydalandığım Uzm. Dr. Sevcan Boztaş'a ve Uzm. Dr. Osman Çavuş'a;

Kliniğimizin sevgili asistan doktorlarına ve çalışanlarına,

Beni büyütüp yetiştiren bugünlere getiren her zaman arkamda duran ve koşulsuz destekleyen canım aileme,

Berber yürüdüğümüz bu yolda desteğini esirgemeyen, beni asla yalnız bırakmayan, biricik can yoldaşım, meslektaşım, hayat arkadaşım sevgili eşim Abdullah Güneş'e ve ömrümü aydınlatan, hayatıma neşe katan, enerjisiyle hep yanımda olan canım kızım Ayşe'ye teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Tuğba GÜNEŞ**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HEREDİTER ANJİOÖDEMİN TARİHÇESİ.....	2
2.2. HEREDİTER ANJİOÖDEM EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.3. HEREDİTER ANJİOÖDEM PATOGENEZİ VE SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.3.1. C1-INH Düzeyi veya Fonksiyonu Eksik Olan Hereditör Anjioödem .....	5
2.3.2. C1-INH Düzeyi ve Fonksiyonu Normal Olan Hereditör Anjioödem.....	5
2.4. KOMPLEMAN SİSTEMİ VE C1-INH İLE İLİŞKİSİ.....	6
2.4.1. Kompleman sistemi .....	6
2.4.2. C1-INH Yapısı ve İşlevi.....	7
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8
2.5.1. Kutanöz Bulgular.....	9
2.5.2. Abdominal Bulgular .....	9
2.5.3. Solunum Yolu Bulguları ve Laringeal Ödem .....	9
2.5.4. Diğer Bulgular .....	10
2.6. SEMPTOMLARIN SEYRİ.....	10
2.7. TANI.....	11
2.8. AYIRICI TANI .....	15
2.9. TEDAVİ.....	17
2.9.1. Atak Tedavisi .....	17
2.9.1.1. Birinci Basamak Atak Tedavisi .....	18
2.9.1.1.1. C1-INH Konsantreleri .....	18
2.9.1.1.2. İkatibant.....	20

2.9.1.1.3. Ekallantid.....	20
2.9.1.2. İkinci Basamak Tedavi .....	21
2.9.2. Kısa Süreli Profilaksi.....	21
2.9.3. Uzun Süreli Profilaksi .....	21
2.9.4. Gebelik ve Emzirme Döneminde Herediter Anjioödem Tedavisi .....	23
2.9.5. Herediter Anjioödemde Hasta Takip ve Tedavi Monitörizasyonu.....	24
2.9.6. Kısa Süreli Profilaksi ve Uzun Süreli Profilaksidede Takip.....	24
2.9.7. Herediter Anjioödemli Hasta ve Aile Eğitimi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ .....	28
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	28
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ .....	28
3.4. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ .....	28
3.5. ETİK KURUL VE KURUMSAL İZİNLER.....	29
3.6. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	43
7. KAYNAKLAR.....	45

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika birleşik devletleri
<b>ACE</b>	:Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>ACE-I</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
<b>C1-INH</b>	: C1esteraz inhibitörü proteini
<b>EMA</b>	: European medicines agency
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>FXII</b>	: Faktör 12
<b>HAÖ</b>	: Herediter anjiödem
<b>Ig E</b>	: İmmunglobulin E
<b>İ.V</b>	: intravenöz
<b>S.K</b>	: Subkutan
<b>SERPİNG1</b>	:Serin proteaz inhibitörü gen 1
<b>SERPİN</b>	: Serin proteaz inhibitörü
<b>TDP</b>	: Taze donmuş plazma

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Herediter anjioödem klinik ve laboratuvar tanı kriterleri.....	13
<b>Tablo 2.</b> Herediter anjioödem tanısında öneriler ve kanıt düzeyleri.....	14
<b>Tablo 3.</b> Genel özelliklerin dağılımı .....	30
<b>Tablo 4.</b> Eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara verilen cevapların dağılımı.....	31
<b>Tablo 5.</b> Eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara verilen doğru ve yanlış cevapların dağılımı .....	32
<b>Tablo 6.</b> Eğitim öncesine göre eğitim sonrasının değerlendirilmesi .....	33
<b>Tablo 7.</b> Bölümler arasında ve içinde eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyinin değerlendirilmesi .....	33
<b>Tablo 8.</b> Daha önce herediter anjioödem tanılı hastası olma durumları arasında ve içinde eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyinin değerlendirilmesi.....	35
<b>Tablo 9.</b> Tecrübe yılı ile eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyi değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılması..... 34
- Şekil 2.** Daha önce Herediter Anjioödem tanılı hasta olma durumuna göre eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılması ..... 36



## ÖZET

### HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALIĞI HAKKINDA HEKİMLERİN BİLGİ DÜZEYLERİNE EĞİTİMİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Herediter anjioödem (HAÖ) C1 esteraz inhibitörü eksikliğine bağlı olarak gelişen; ekstremiteler, yüz, gövde, solunum veya gastrointestinal sistemde tekrarlayan anjioödem atakları ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Nadir görülen ama hayatı tehdit eden bir hastalık olduğu için erken tanı ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Tanıda gecikme yaşanmasının sebebi hastalığın akla gelmemesidir. Bu durum da ciddi kalıcı sonuçlar doğurur. Hastaların yaşam kalitesinde, üretkenliklerinde, gelirlerinde azalmalara; stres anksiyete, depresyon hali ve sağlık bakım giderlerinin artmasına yol açmaktadır. Uyguladığımız anket formu ve verdiğimiz eğitim materyali ile hekimlerin HAÖ konusundaki bilgi düzeylerini ve farkındalıklarını arttırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Müdahale tipinde planlanan bu çalışma Mayıs 2023-Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. Bu hastanede belirli bölümlerde çalışan toplam 288 hekim çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada farklı branştaki hekimlere 12 sorudan oluşan çoktan seçmeli soru formunda bilgi düzeylerini ölçen, herediter anjioödem eğitim formu dağıtılıp 2-4 hafta sonrasında aynı anket tekrarlanmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Bu çalışma 107'si (%37.2) erkek ve 181'i (%62.8) kadın olmak üzere toplam 288 hekim ile yapılmıştır. Katılımcıların %11.8'ini acil tıp kliniği, %23.6'sını aile hekimliği, %18.4'ünü dahiliye, %3.5'ini dermatoloji, %6.9'unu genel cerrahi, %13.9'unu kadın doğum ve %21.9'unu pediatri oluşturmaktadır. Katılımcıların %26.4'ünün daha önce Herediter anjioödem tanılı hastası olmuşken, %73.6'sının olmamıştır. Hekimlerin tecrübe yılları 0 ile 30 arasında değişmekte olup, ortalaması  $5.84 \pm 6.09$  ve medyanı 4 yıldır. Hasta sayıları 1 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalaması  $3.18 \pm 5.06$  ve medyanı 2'dir. Eğitim öncesi bilgi düzeyi puanları 0 ile 11 arasında değişmekte olup, ortalaması  $4.49 \pm 2.14$  ve medyanı 4'dür. Eğitim sonrası

bilgi düzeyi puanlar 1 ile 11 arasında değişmekte olup, ortalaması  $7.12 \pm 2.22$  ve medyanı 7'dir.

**Sonuç:** Çalışmamızda hekimlerin herediter anjioödem hakkında eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Hekimlerin eğitim sonrası herediter anjioödem hakkındaki bilgi düzeyleri ve farkındalıkları artmıştır. Nadir görülmesi sebebiyle akla hemen gelmeyen ancak larinks ödemi gibi ataklarla hayatı tehdit eden bu hastalığın yapılan eğitim ile hekimlerin bilgi düzeyine etkisi izlenmiş olup farkındalıklarının arttığı gözlemlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Herediter anjioödem, kompleman, C1- inhibitör protein



## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE IMPACT OF EDUCATION ON PHYSICIANS' KNOWLEDGE LEVELS REGARDING HEREDITARY ANGIOEDEMA

**Aim:** Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant disorder characterized by recurrent episodes of angioedema affecting the extremities, face, trunk, respiratory system, or gastrointestinal tract, caused by a deficiency of C1 esterase inhibitor. As it is a rare but life-threatening disease, early diagnosis and treatment are of critical importance. The delay in diagnosis is primarily due to the lack of clinical suspicion of the disease. This condition may result in serious and long-term consequences. It leads to a decline in patients' quality of life, productivity, and income, along with an increase in stress, anxiety, depression, and healthcare costs. The aim was to enhance physicians' knowledge and awareness of hereditary angioedema (HAE) through the survey form we administered and the educational materials we provided.

**Materials and methods:** This interventional study was conducted between May 2023 and October 2023 at the University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital. A total of 288 physicians working in specific departments at this hospital were included in the study. In this study, hereditary angioedema training form which is a multiple-choice questionnaire consisting of 12 questions was distributed to assess the knowledge level of physicians from different specialties and the same survey was repeated 2-4 weeks later. While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) software was used for statistical analyses.

**Results:** The study was conducted with a total of 288 physicians, including 107 (37.2%) males and 181 (62.8%) females. Participants included 11.8% from the emergency medicine department, 23.6% from family medicine, 18.4% from internal medicine, 3.5% from dermatology, 6.9% from general surgery, 13.9% from obstetrics and gynecology, and 21.9% from pediatrics. Of the participants, 26.4% had previously been diagnosed with hereditary angioedema, while 73.6% had not. The years of experience of the physicians range from 0 to 30, with a mean of  $5.84 \pm 6.09$  and a median of 4 years. The number of patients ranges from 1 to 40, with a mean of

3.18±5.06 and a median of 2. The pre-training knowledge scores range from 0 to 11, with a mean of 4.49±2.14 and a median of 4. The post-training knowledge scores range from 1 to 11, with a mean of 7.12±2.22 and a median of 7.

**Conclusion:** In our study, the increase in the post-training knowledge levels regarding hereditary angioedema, based on the pre-training knowledge levels of physicians, was found to be statistically meaningful (p: 0.000; p < 0.05). The physicians' knowledge levels and awareness regarding hereditary angioedema have increased after the training. Due to its rarity, this disease, which is not immediately considered but can be life-threatening with attacks such as laryngeal edema, has been observed to affect physicians' knowledge levels through the training, and an increase in their awareness has been observed.

**Keywords:** Hereditary angioedema, complement, C1 inhibitor protein.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör Anjioödem (HAÖ), izole anjioödem atakları ile kendini gösteren, erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu, otozomal dominant geçişli nadir bir hastalıktır (1,2). Türkiye gibi akraba evliliklerinin fazla olduğu ülkelerde ise daha yüksek oranda görüldüğü düşünülmektedir (3). Farklı branştan hekimlerin karşılaşabildiği ancak nadir olması nedeniyle akla gelmeyen; akla gelmediği için de tanı ve tedavisi gecikebilen bir hastalıktır (4).

Hastalığın tanı konma süresi ilk belirtiden itibaren halen 10 yılın üstündedir (5). 2018-2020 yılları arasında yapılan bir çalışmada ortalama 23 yaşında tanı konulduğu; ancak 80 yaşına kadar hala saptanamayan hastaların olduğu bildirilmiştir (6). Bu durumun sebebi hastalığın nadir görülüyor olması ve hekimlerin bu konuda bilgi düzeyinin yetersiz olması olabilir. Tanı konulmamış hastalarda larinks ödemeine bağlı ölüm %30 iken teşhis edilip tedavi edilen hastalarda ise bu oran %1 olarak rapor edilmiştir (7).

Bu hastalığın bilinmesi ve ataklar sırasında tedavinin doğru uygulanması durumunda hastaların hayat kalitesinin artırılması ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının azaltılması mümkündür. Bu çalışmada Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki hekimlerin HAÖ konusundaki bilgi düzeylerine eğitimin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hekimlerin HAÖ hastaları ile karşılaşmış ve karşılaşmadıkları, karşılaştıkları ise hastalığın tanı ve tedavisinde nasıl yol izledikleri, hastalığın nerede ve hangi uzman hekim tarafından takip edildiği ile ilgili anket soruları hazırlanmış olup sonrasında eğitim formu dağıtılarak eksik kalan, atlanılan ya da unutulmuş bilgilerin pekiştirilmesi amaçlanmış ve 2-4 hafta sonra tekrar aynı anket soruları sorulup eğitimin bilgi düzeyini artırması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEREDİTER ANJİOÖDEMİN TARİHÇESİ

İlk anjioödem vakası 16. yüzyılda ortaya çıkmıştır. 1586'da Marcelo Donati yumurtaya duyarlı bir hastanın ürtiker eşlik etmeksizin dudak şişmesi ile seyreden anjioödem atağı geçirdiğini rapor etmiştir (8). Arnoldsson ve arkadaşları kilise kayıtlarına dayanarak anjioödemli bir ailenin geçmişine ulaşmayı başarmış ve 17. yüzyıla kadar uzanan anjioödem vakalarını tespit etmişlerdir. Ancak o döneme ait tıp literatüründe herhangi bir yayın bulunmamaktadır. 1843'te Robert James Graves anjioödemli bir vaka bildirmiştir. 1876 yılında John Laws Milton her iki gözü belirgin kaplayan ödemi, dev ürtiker olarak adlandırmıştır (9).

1882'de Heinrich Quincke, öğrencisi Eugen Dinkelacker'ın tez çalışmasındaki anjioödem vakalarını incelemiş olup bu çalışmayı takiben ailesel kalıttan sporadik kalıtımı ayırdığı, HAÖ'nün klinik özelliklerini doğru bir şekilde tanımladığı bir makale yayımladı. Ancak HAÖ'de artan vasküler geçirgenliğin hümoral faktörlerden ziyade nörojenik faktörlerden kaynaklandığını düşünerek yanılmıştır. Klinik gözlemleri ve tanımlamaları neticesinde bu hastalığa Quincke'nin Ödemi adı verildi (10).

Daha sonraki vaka raporlarında HAÖ'nün nörojenik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülerek Paul Strubing, 1885'te nörojenik anjioödem terimini kullanan ilk isim olmuştur. Hastalığın herediter oluşu ilk olarak 1888 yılında Sir William Osler tarafından belirlenmiştir. William Osler, küçüklüğünden beri tekrarlayan ekstremiteler, genital bölge ve boğazda kaşıntısız şişme epizodlarına sahip 24 yaşındaki bir kadın ile birlikte 5 kuşak boyunca tekrarlayan ödem ataklarına sahip diğer 28 aile üyesinin detaylı bir araştırmasını sunarak "herediter anjionörotik ödem" adlı makalesini yayınlamıştır. Osler, hastalığın 3 önemli özelliğini vurgulamış olup bunlar; güçlü bir ailevi geçiş paterni, birden fazla vücut bölgesinde lokalize şişme ve sık tutulum gösteren gastrointestinal semptomlardır (11). 1917 yılında Joseph R. Crowder ve Thomas R. Crowder adlı iki Amerikalı doktor, HAÖ semptomları gösteren bir ailenin 5 neslini incelemiş olup kalıtım paterninin otozomal dominant olduğunu ortaya çıkarmışlardır (12).

1961 yılında Lepow ve ekibi yaptıkları çalışmalarında, C1 esteraz inhibitörü proteinini (C1-INH) ilk keşfeden gruptur. Bu keşif C1 esterazı bloke edebilen bir bileşenin varlığını ortaya koymuştur (13). Bu hastalara özgü herediter bir biyokimyasal anormalliğin ilk belirtisi, 1961 yılında Landerman ve arkadaşlarının kallikrein serum inhibitör eksikliğinin olduğuna dair raporudur. Bunu takiben 1962 yılında Donaldson ve Evans'ın gözlemiyle birlikte kompleman sisteminin ilk bileşeni olan C1 için serum alfa-globulin inhibitörünün işlevsel olarak eksik olduğu gözlemlenmiştir. Donaldson ve Evans; C1 INH'nin HAÖ'de vasküler geçirgenliğin gelişiminde temel bir mediyatör olduğunu kanıtlamış ve bu artmış geçirgenliğe neden olan faktörün kinin özelliklerini taşıdığını tespit etmişlerdir (14). Sonraki araştırmalar HAÖ'deki ana vasküler geçirgenlik mediatörünün bradikinin olduğunu göstermiştir (15).

1965 yılında Rosen ve ekibinin çalışması, C1-INH protein disfonksiyonuyla karakterize olan ikinci bir hastalık formunu bildirmiştir. Bu gözlemler sonucunda HAÖ, Tip 1 ve Tip 2 olarak iki alt gruba ayrılmıştır. 1986 yılında Bock ve ekibi tarafından C1-INH'nin peptit ve amino asit sekansları belirlenmiştir. Sonuç olarak C1-INH'nin geniş serin proteaz inhibitörü (SERPİN) ailesinin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda her iki HAÖ tipinin temelinde serin proteaz inhibitör gen 1 (SERPING1) adlı C1-INH geninin 11. kromozom üzerinde bulunan mutasyonları olduğu gösterilmiştir (16)

2000 yılında Bork ve ekibi ile Binkley ve ekibi tarafından HAÖ belirtileri gösteren hastaların serumlarında C1-INH düzeylerinin ve fonksiyonlarının normal olduğu bulunmuştur. Bu tablonun da kadınlarda görülen normal C1-INH HAÖ (Tip III HAÖ) veya Östrojen bağımlı tip olarak adlandırılabilceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak 2006'da yine Bork tarafından erkeklerde de aynı belirtilerin olduğu belirlenmiştir. Aynı yıl Bork ve ekibi yaptıkları diğer bir çalışmanın sadece bir kısmında Faktör 12 (FXII) mutasyonunun normal C1-INH'li HAÖ olgularında görüldüğünü ileri sürmüştür. Takip eden yıllarda normal C1-INH'li HAÖ vakalarında beş yeni genetik mutasyon tespit edilmiştir. Bunlar sırası ile; anjiopoetin 1, plazminojen, kininogen 1, miyoferlin ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 gen mutasyonlarıdır (17).

## 2.2. HEREDİTER ANJİOÖDEM EPİDEMİYOLOJİSİ

Hastalığın seyrek görülmesi ve tanının gecikmesi nedeniyle hastalığın gerçek prevalansını öngörmek güçleşmektedir. Otozomal dominant geçiş gösteren HAÖ'nün epidemiyolojisi alt tiplerine göre farklılık gösterir (16). Hastalığın öngörülen prevalansı 1/50.000 olup bildirilen oranlar genellikle 1/10.000 ile 1/150.000 arasında yer almaktadır (18).

Farklı alt tipleri incelendiğinde; Tip 1 HAÖ, bozulmuş C1-INH salgılanmasıyla seyreden ve her iki cinsi de eşit derecede etkileyen HAÖ'nün en yaygın formudur ve genellikle görülme sıklığı %85'tir. Tip 2 HAÖ ise disfonksiyonel C1-INH salgılanmasıyla karakterize olup %15 oranında görülür. Irk veya etnik kökenle ilişkili herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Tip 1 ve Tip 2 HAÖ'nün ortalama prevalansı 1/50.000 olarak rapor edilmiştir (9).

Daha önceden Tip 3 HAÖ olarak isimlendirilen normal C1-INH ilişkili HAÖ (HAÖ-nl-C1INH), daha sıklıkla kadınlarda görülür; ancak tam prevalansı bilinmemektedir. HAÖ-nl-C1INH'in yaygınlığı, toplumda 1/100.000 olarak görüldüğü rapor edilmiştir. HAÖ-Bilinmeyen ise, 1/150.000 oranında görülen bir durumdur. FXII gen mutasyonuna bağlı tipin ise 1/400.000 oranında görüldüğü belirtilmiştir (19).

Genel bir hesaplama yapıldığında ülkemizde yaklaşık 1600-8000 arasında HAÖ hastası olması beklenmektedir. Fakat kayıtlı hasta sayısı 700 civarında olup oldukça azdır (20).

## 2.3. HEREDİTER ANJİOÖDEM PATOGENEZİ VE SINIFLANDIRILMASI

Herediter anjioödem; C1 inhibitörünün eksikliğine, işlevsizliğine veya başka mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkar. HAÖ, patogenezi temel alan güncel sınıflamaya dayanarak C1-INH geninin etkilenmesine göre iki ana sınıfa ayrılmıştır. Birincisi, SERPING1 geninde meydana gelen mutasyon ile oluşan C1-INH düzeyi ve/veya fonksiyonu eksik olan HAÖ (HAÖ-C1-INH); ikincisi ise, C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan HAÖ (HAÖ-NC1-INH)'dür (12).

### **2.3.1. C1-INH Düzeyi veya Fonksiyonu Eksik Olan Herediter Anjioödem**

Hastaların yaklaşık %90-95'inde SERPİNG1 genindeki mutasyon kaynak olarak gösterilmiştir. SERPİNG1 geninde oluşan mutasyonlar, yeterli miktarda C1-INH sentezlenememesine ya da sekrete edilememesine ve fonksiyon göstermeyen C1-INH üretilmesine sebep olur (21). Bu mutasyonlar genellikle heterozigot olarak gözlenir ve otozomal dominant kalıtım gösterir. Hastaların yaklaşık %25'inde yeni gelişen (de novo) mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. Hastalar ayrıca Tip I ve Tip II HAÖ olarak iki alt grupta incelenir (22).

#### **1. Tip I Herediter Anjioödem:**

Bu alt grupta, SERPİNG1 geninde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle C1-INH proteininin yeterli miktarda sentezlenememesi veya salgılanamaması durumu söz konusudur. Bu durumda C1-INH proteininin düşük seviyelerde olması, dolaylı olarak işlevlerinin azalmasına neden olur. C1-INH proteininin etkisini gösterebilmesi için normal plazma seviyesinin en az %50'si kadar olması gerektiği belirtilirken, genellikle bu seviyenin normalin %10-15'i kadar olduğu rapor edilmiştir (19,23).

#### **2. Tip II Herediter Anjioödem:**

Bu alt gruptaki hastalarda, C1-INH proteininin aktif bölgesini etkileyen mutasyonlar nedeniyle protein salgılanabilir; ancak işlevsel olamaz. C1-INH proteininin aktivitesi, %38 ve üzerinde olduğunda fonksiyonel olarak etkisini gösterir. Bu hastalarda genellikle C1-INH proteininin aktivitesi normal düzeyin %5-30'u kadar olur (24).

### **2.3.2. C1-INH Düzeyi ve Fonksiyonu Normal Olan Herediter Anjioödem**

SERPİNG1 geninde mutasyon bulunmayan ve C1-INH protein düzeyi ile fonksiyonu normal olan hastaların olduğu daha az sıklıkta karşılaşılan bir gruptur; ancak HAÖ kliniği belirtileri sergilemektedir. Genetik araştırmalar, bu hastaların bir bölümünde plazma kontakt sistemini, bradikinin düzeyini ve etkisini artıran mutasyonların olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte hala mutasyonları saptanamayan hastalar da bulunmaktadır (25).

Mutasyonu bilinen HAÖ ve mutasyonu bilinmeyen HAÖ olarak iki alt grubu vardır. Mutasyonu bilinen HAÖ hasta grubunda C4 miktarı normal seviyededir. Önceleri genellikle gebelikte ve östrojen tedavisi gören kadınlarda sıkça karşılaşıldığı

için östrojenin etkilediği bir alt grup olarak kabul edilmiştir. İlerleyen zamanlarda yapılan araştırmalarda bu hastaların erkek akrabalarında da izlenmiştir (26). Günümüze kadar bilinen mutasyonlar; Faktör XII (FXII), Anjiopoetin-1 (ANGPT1), Myoferlin (MYOF), Plazminojen (PLG), Kininojen-1 (KNG1), Heparan Sülfat Glukozamin 3-0-Sulfotransferaz 6 (HS3ST6) olarak bildirilmiştir (27). Son zamanlarda yeni mutasyonlar saptanmasına rağmen halen C1-INH düzey ve fonksiyonu normal olan hastaların bir bölümünde herhangi bir mutasyon saptanamamıştır (27).

## **2.4. KOMPLEMAN SİSTEMİ VE C1-INH İLE İLİŞKİSİ**

### **2.4.1. Kompleman sistemi**

Kompleman sistemi konağı bakteriyel infeksiyonlara karşı koruyan ve immün komplekslerin kandan elimine olmasında seçici rolleri olan, serum düzeyleri ve kimyasal yapıları farklı C1 q, r, s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 ve C9 olmak üzere 11 komponentten meydana gelmiştir. Kompleks bir protein grubu olan Kompleman sistemi, birbiri ile reaksiyona girebilen kimyasal ve immünolojik farkları bulunan karaciğerden sentezlenen ve plazmaya sekrete edilen 30 kadar farklı ve inaktif kimyasal mediatörden meydana gelir. Sistemi oluşturan bu mediatörler belirli şartlarda aktive olurlar ve düzenli bir sıra halinde birbirleri ile reaksiyona girerek protein-protein kompleksi ve aktif parçalanma ürünleri oluştururlar (28).

Kompleman sistemi 3 yoldan aktive olmaktadır:

- Klasik yol
- Alternatif yol
- Lektin yolu

Kompleman sisteminin 3 yolağını da tetikleyen uyarıcı maddeler ve ilk komponentleri farklı olsa da her bir yolda amaç; C5'in aktivasyonu ve son adım olarak membran atak kompleksinin aktivasyonudur. Kompleman sisteminin klasik yol aktivasyonu C1 ile başlar ve sırasıyla takip eden protein aktivasyonu ile devam ederek C9'da hücre erimesi ile sona erer. Bu yolda C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 ve C9 komponentleri sırasıyla görev alır. Bu proteinler genellikle proenzim şeklinde bulunurlar. Enzim aktivitesi kazanabilmek için bir önceki enzim

tarafından parçalanmaları gerekir. Klasik aktivasyon yolağında C1 proteini antijen antikor kompleksine bağlanır ve C1q aktivasyonu başlatır (29).

#### **2.4.2. C1-INH Yapısı ve İşlevi**

C1 inhibitör, serpin ailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür (30). Bu protein alfa2 globulin fraksiyonunda yer alır ve 11. Kromozomda (11q12-13.1) kodlanır. Karaciğerde sentez edilir. C1 inhibitör geninde meydana gelen tek bir alleldeki mutasyon, anlamlı bir ekspresyon kaybına yol açmaktadır (31). Bu gen, mutasyona karşı yüksek bir yatkınlık gösterir. Bu nedenle bu bölgede çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. C1 proteini, dolaşımda inaktif olarak bulunan klasik kompleman yolağının temel regülatörüdür. Bu protein immünolojik reaksiyonlar oluştuğunda aktif hale geçerek kendinden sonra gelen C4 ve C2'yi parçalar (32).

C1 inhibitör, C1r ve C1s'nin aktifleşmesini engelleyerek C4 ve C2'nin oluşmasını bloke eder. Sonuç olarak klasik kompleman yolu aktifleşemez. Bu nedenle; HAÖ'lü hastalarda C1-INH eksikliği sonucunda klasik kompleman yolağının aktifliği baskılanamaz ve C4 ile C2 düzeyleri ataklar arasında bile hemen hemen her zaman düşük seyrederek. C2 proteininin ardından kompleman kaskadında C3 proteininin yer aldığı bilinmektedir. C3 proteininin düzeyleri genellikle normal seviyelerde bulunur; çünkü C3 kendi kontrol proteinlerine sahiptir (32,33).

C1 inhibitör proteini kompleman kaskadı dışında; kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi ve fibrinolitik sistemi gibi birçok önemli sistemin kontrolünü sağlamaktadır. Bu protein, bu sistemlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. C1 inhibitör proteininin önemli bir rolü de plazma kallikrein ve FXIIa enzimlerinin inhibisyonunda yer almasıdır. Bu nedenle C1 inhibitör, kontakt sistem aktivasyonunun temel düzenleyicisi olarak kabul edilir (31).

C1 inhibitörü, FXII'nin inaktivasyonunda önemli bir rol oynadığı için C1 inhibitör düzeyinde veya aktivitesinde bir azalmaya ve FXIIa ile FXIIf adı verilen metabolitinin anlamlı miktarda oluşmasına neden olabilir. Prekallikreinin kallikreine dönüşümü, FXIIa'nın varlığına bağlıdır. Kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı plazma kininojeninin parçalanmasına ve bradikininin serbest bırakılmasına neden olan bir enzimdir. Ayrıca C1 inhibitör, plazmin ve plazminojen aktivatörü gibi proteazları da etkisiz hale getirir. Kallikrein, plazminojeni plazmine dönüştürerek etkinleştirir.

Plazmin ise FXII'yi aktive eder ve aynı zamanda prekallikreini parçalayarak daha fazla kallikrein oluşumuna yol açar. Dolayısıyla daha fazla miktarda bradikinin salınımı olur. Bu yüzden C1-INH'nin; plazma kallikreini, pıhtılaşma faktörü FXIIa, plazmin ve aktivatörlerini inhibe etmesi, bradikinin oluşumunu baskılar (34).

Bradikinin, kontakt sistemin aktivasyonu neticesinde meydana gelen bir nanopeptittir ve HAÖ'nün patofizyolojisinde kilit bir rolü vardır. Bradikinin, HAÖ semptomlarının oluşmasında temel mediyatör olarak kabul edilir (35). HAÖ ataklarında, bradikinin aşırı salınımı ve birikimi meydana gelir. Sonuç olarak HAÖ hastalarında bradikinin seviyesi akut olarak artar (36). Aşırı salınan bradikinin vasküler endotel hücrelerinde bulunan B2 reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilitede artışa neden olur. Bu da ödem, şişlik ve asit semptomlarına yol açar. Bunun yanında bradikinin, vazodilatasyon yaparak hipotansiyona ve nonvasküler kaslarda kasılma yaparak spazm oluşmasına da sebep olur (31).

## 2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hereditör anjioödem; ender görülen, klinik tablodan sorumlu ana mediyatör olan bradikininin dokularda aşırı birikmesi sonucunda tekrarlayan anjioödem ataklarıyla karakterize otozomal dominant kalıtmı bir hastalıktır (37). Bu hastalığın tanısını oluşturan ilk adım klinik şüphedir. Tekrar eden, sebebi açıklanamayan, 24 saatten uzun süren anjioödem atakları, ürtikerin eşlik etmediği, bağırsak ödemi nedeniyle karın ağrısı yapabilen, larenks ödemi ile solunum sıkıntısına yol açabilen durumlar ilk olarak HAÖ tanısını aklımıza getirmelidir (2). Anjioödem atakları vücudun herhangi bir bölgesini tutabilir; ancak en çok ekstremitelerde, gastrointestinal sistemde, orofarinks yüz ve genital bölgede gözlenir (37). Hastalar atak sırasında epinefrin, antihistaminikler veya glukokortikoidlerden fayda görmezler (38).

Hereditör Anjioödem vakalarında tipik bir atak genellikle 24 saat içinde zirveye ulaşır ve takip eden 48-72 saat içinde yavaş bir iyileşme süreci başlar. Bu şekilde her bir atak ortalama olarak 72-96 saat sürer. Bazı hastalarda 24 saatlik süreyi aşmayan kısa süreli ataklar görülebileceği gibi, 4-5 gün süren karın ağrısı atakları veya daha uzun süren periferik anjioödem dönemleri de gözlenebilir (30,39). Anjioödem atakları tedavi edilmediğinde 2-5 gün arasında spontan düzelecektir (40).

Vakaların üçte birinde prodromal belirtiler gözlenebilir. Prodromal bulgu olan eritema marginatum, ciltten kabarık olmayan kaşıntısız eritematöz maküler lezyonlardır ve ürtikerden ayırt etmek gerekir (41).

### **2.5.1. Kutanöz Bulgular**

Ciltte ortaya çıkan ödemde kızarıklık izlenmez, kaşıntı oluşmaz ve gode bırakmaz (42). Anjioödem, en sık el ve ayaklarda görülür. Hastaların %90'dan fazlasında yaşamlarının bir döneminde en az bir kez bile olsa ekstremitelerinde anjioödem atağı geçirdikleri bildirilmiştir. Ekstremitelerdeki ödem genellikle asimetric olarak ortaya çıkar ve kısa süre içinde ilerleyerek kol veya bacaklarda yaygın ödemlere sebep olabilir. Yüzde ödem de sıklıkla karşılaşılan durumdur ve vakaların ortalama %80'inde gözlenir (43). Perioral, boyun, gövde ve genital alan da ödem ataklarının çoğunlukla ortaya çıktığı bölgelerdir (42).

### **2.5.2. Abdominal Bulgular**

Hereditör Anjioödem hastalarında gastrointestinal mukozada oluşan ödem nedeniyle kusma ve kıvrandırıcı, kramp tarzında şiddetli karın ağrısı görülür. Bu hastaların yaklaşık %97'sinde hayatları boyunca süren gastrointestinal anjioödem saptanır ve abdominal ataklar tüm olguların yaklaşık yarısında meydana gelir (43). Abdominal ağrı atakları hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen atakların başında yer alır. Hastalar yıllarca tekrarlayan şiddetli karın ağrısı şikayetleriyle acil servislere başvururlar ve akut batın tablosuyla karışabilen bu durum hastaların gereksiz laparotomilere, kolesistektomilere ve apendektomilere maruz kalmasına sebep olmaktadır. Gastrointestinal sistem ödemi, bağırsak lümeninde obstrüksiyon oluşturacak kadar çok ciddi seyredebilir; ancak bağırsak duvarında nekroza sebep olmaz. Abdominal bulgular ciltteki bulgularla karşılaştırıldığında daha kısa zamanda iyileşmeye meyillidir (44).

### **2.5.3. Solunum Yolu Bulguları ve Laringeal Ödem**

Üst solunum yollarının submukoza tutulumu en çok korkulan klinik tablodur. Larinks ödemi dikkatli izlenip hızlı bir şekilde müdahale edilip tedavi edilmezse obstrüksiyon nedeniyle ölümcül olabilir (44). HAÖ atağının en ciddi komplikasyonu

olan larinks ödemi, tüm olguların %1'inden azını oluşturmaktadır (43). Vakaların ortalama %50'si yaşamlarında en az bir kez laringeal atak geçirdiklerini bildirmektedirler. Güncel tedavilerin olmadığı dönemlerde tedavi almayan HAÖ vakalarının aile üyelerinin üçte birinde asifiksi hikayesi olduğu saptanmıştır (45). Teşhis edilememiş HAÖ hastalarında larinks ödemeine bağlı ölüm oranı %30'dan daha fazla iken; teşhis edilmiş hastalarda bu oran yaklaşık %1 olarak karşımıza çıkar (7). Üç yaşından önce nadiren izlenen laringeal belirtiler genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (46). Semptomların ortaya çıkması ile asfiksi gelişimi arasında bir saatten daha kısa süre olabilir (42). Trakeostomi uygulanması hastanın hayatını kurtarabilir (45).

#### **2.5.4. Diğer Bulgular**

Anjioödem atakları yukarıda bahsedilen semptomlardan ibaret olmayıp vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Ancak daha az sıklıkla karşımıza çıkar (47). Plevral sıvıda gelişen ödeme bağlı dispne, mesane duvarında ve üretrada gelişen ödeme bağlı idrar retansiyonu ve idrar yolları enfeksiyonunu taklit eden ağrı, anüri gözlemlenirken; nörolojik etkilenmeye bağlı da migren tarzı baş ağrısı, ataksi, nöbet, görme kusurları, hemiparezi gibi bozukluklar ortaya çıkmaktadır. HAÖ hastalarında rapor edilen geçici konvülsiyonların ve hemiparezilerin beyin ödemine sekonder hipoperfüzyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (48).

#### **2.6. SEMPTOMLARIN SEYRİ**

Hastalar hayatlarının ilk iki dekadında bu hastalıkla karşı karşıya gelirler ve genellikle iki-üç yaşlarında anjioödem semptomları ile tanışır (43). Hastalığın belirtileri 5 yaşından önce hafif seyirli olduğu için genellikle tanı atlanmaktadır. Ancak puberteyle birlikte her iki cinsiyette hastalığın şiddeti artmaktadır. Kadın hastalarda ilk belirtiler, başta gelen tetikleyici olan, menstrüel siklus ile ortaya çıkmaktadır. Erkek hastalarda ise belirtiler daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir (20). Bununla birlikte nadir de olsa hayatın herhangi bir döneminde 70-80'li yaşlarda bile ataklar kendini gösterebilir (49).

Anjioödem atakları sıklığı ve manifestasyonu hastalar arasında hatta aynı hastada bile zaman içinde yüksek oranda farklılıklar gösterebilir. Hastalık belirtileri

ile erken yaşta karşılaşan bireyler geç yaşta karşılaşanlara göre daha ağır atlatmaktadırlar. Hastalığın kliniği çok değişken seyretmektedir. Genel olarak tedavisiz hastalar haftada bir gibi sık veya yılda bir gibi daha seyrek atak geçirebilirler. Benzer şekilde bazı hastalar acil müdahale gerektiren ciddi ataklar geçirirken bazıları da tedaviye bile ihtiyaç duymadan hafif derecede ataklar geçirebilirler. Hastalar yine de ne şiddette bir atak geçirebileceklerini tahmin edemedikleri için bu belirsizlik kendilerinde anksiyete oluşturur (19).

Hereditör Anjioödemde atakları başlatan birçok faktör olduğu gibi, görünen bir sebep olmadan da kendiliğinden başlayabilir. Atakları tetikleyici faktörlerin başında basınç ve travma gelir (44). Diğer tetikleyici faktörler olarak; stres, enfeksiyon, menstrüasyon, östrojen replasmanı ve ACE inhibitörleri (ACE-I) örnek olarak verilebilir (50).

## 2.7. TANI

Hereditör Anjioödem tanısı; hikaye, fizik muayene ve laboratuvar test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle konulur. HAÖ tanısının konulmasında gecikme yaşanmasının ana sorunu, hastalığın akla gelmemesidir. Bu nedenle tanı konulmasında ilk basamağı, klinik şüphe duyulması oluşturur. Tanı almayan hastalarda ölüm oranı tanı almış olanlara göre 24 kat daha fazladır. Bu yüzden tanısı konulmamış hastaların tespit edilmesi ve kontrol altına alınması kritik önem taşır (51). Eğer tekrarlayan, nedeni belirlenemeyen, 24 saatten uzun süren, antihistaminiklere yanıt vermeyen, eşlik eden ürtiker olmayan, bağırsak ödemi sonucu karın ağrısı şeklinde ortaya çıkan, larenks ödemi geliştirerek nefes darlığı ve solunum sıkıntısına yol açabilen tekrarlayan anjioödem atakları ve ailede benzer şikayetlere sahip kişiler bulunuyorsa HAÖ şüphesi oluşmalıdır (10,38). HAÖ hastalığının geç tanı almasında etkili faktörleri sıralamak gerekirse; farkındalığın yeterli düzeyde olmaması, aile hikayesi eksikliği, semptomların belirlenmesinde ve uygun tetkiklerin yapılmasında eksiklik, 1 yaşından küçük çocuklara yapılan tetkiklerin doğru sonuç vermemesi, klinik bulgular ortaya çıkana kadar HAÖ tanısı için gerekli tetkiklerin hem aile hem de hasta tarafından yaptırılmak istenmemesi, klinik bulguların başlangıçta doğru değerlendirilmeyip yanlış teşhis edilmesi ve semptomların çocukluk çağında hafif seyirli olması sayılabilir (52).

HAÖ şüphesi olan vakalarda ilk istenmesi gereken test serum C4 düzeyidir. C4 düzeyi HAÖ tanısında tarama testi olarak kullanılır. C4, C1-INH düzeyi ve C1-INH fonksiyon düzeyi, hastalığın sınıflandırılmasında yer alan ana testlerdir (2). Atak sırasında C4 düzeyi normal saptanırsa C1-INH eksikliğine bağlı HAÖ tanısı dışlanır (6,7). C1-INH HAÖ vakalarının büyük çoğunluğunda hem atak arası hem de atak sırasında C4 düzeyi düşüktür ve normal değer %50'sinden daha az olarak sonuçlanır (53,54). Eğer C4 düzeyi düşük sonuçlanırsa hastalığın tanısını doğrulamak ve tipini belirlemek amacıyla C1-INH seviyesine ve fonksiyon düzeyine bakılır (42,53).

C4 ve C1-INH düzeyi ile fonksiyonu yaklaşık 1 yaş civarında normal düzeye gelir. Bu sebeple HAÖ taraması en erken 6-12 ay sonra yapılmalıdır. İhtiyaç halinde 1 yaşından küçük çocuklarda C1-INH düzeyi ve fonksiyonu incelenebilir; ancak sonuçlar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tarama testinin 1 yaşından sonra tekrar edilmesi uygun olacaktır (55).

HAÖ klinik belirtilerin 20 yaş altında ortaya çıkması, aile hikayesinin varlığı, yapılan testlerde C1-INH düzeyinin ve C1-INH fonksiyonunun normalin %50'sinden az olması durumunda, Tip I HAÖ-C1-INH teşhisi konulur. Aynı şekilde belirtiler 20 yaşın altında başlamış ve ailede hikayesi bulunan kişiler mevcutsa; ancak C1-INH düzeyleri normal, hatta yüksek ve C1-INH fonksiyonları normalin %50'sinden daha az olarak sonuçlanan vakalar Tip II HAÖ-C1-INH tanısı alır (42).

HAÖ-C1-INH teşhisinin konulması için C1-INH seviyesi (Tip I HAÖ-C1-INH) ve C1-INH fonksiyonu (Tip I ve Tip II HAÖ-C1-INH) en az iki kez normal değer %50'sinden daha az sonuçlanmalıdır. Teşhisin doğrulanması için 1-3 ay arayla yapılan C4 ve C1-INH düzeylerinin ve/veya C1-INH fonksiyonel aktivitesinin iki kez düşük saptanması gerekir (42).

HAÖ-C1-INH ve edinsel C1-INH eksikliğinin ayırıcı tanısını yapmada C1q seviyesine bakılmalıdır. Çoğunlukla HAÖ-C1-INH hastalığında C1q düzeyi normal saptansa da nadiren SERPING1 gen mutasyonu homozigot olan kişilerde düşük izlenebilir (56,57).

Yapılan tetkikler sonucunda C1-INH düzey ve fonksiyonu normal; ama HAÖ klinik belirtileri olan vakalar C1-INH normal HAÖ olarak sınıflandırılmıştır ve

tanımlanan 6 tip genetik mutasyon vardır. Bunlar; FXII, PLG, KNG1, ANGPT1, MYOF ve HS30ST6'dır (27,49).

2004 yılında HAÖ için tanı kriterleri belirlenmiş olup bu kriterler, klinik bulguları ve laboratuvar değerlerini içerir. HAÖ tanısı için en az bir majör klinik kriter ve bir laboratuvar kriteri sağlanması gerekmektedir (Tablo 1). 2022 yılında yayınlanan ulusal HAÖ rehberinde ise HAÖ tanısını koymak için öneriler ve kanıt düzeyleri belirlenmiştir (Tablo 2) (52).

**Tablo 1.** Herediter anjioödem klinik ve laboratuvar tanı kriterleri

<b>HEREDİTER ANJİOÖDEM KLİNİK VE LABORATUVAR TANI KRİTERLERİ</b>
<b>KLİNİK KRİTERLER</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Majör Kriterler</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. Kendi kendini sınırlayan, ürtiker plaklarının eşlik etmediği, genellikle tekrarlayan ve sıklıkla 12 saatten uzun süren, inflamatuvar olmayan subkutan anjioödem</li><li>2. Açıklanan organik etiyolojisi olmayan, genellikle tekrarlayan ve sıklıkla 6 saatten uzun süren, kendi kendine geçen karın ağrısı</li><li>3. Tekrarlayan larenks ödemi</li></ol></li><li>• <b>Minör Kriterler</b><p>Ailede tekrarlayan anjioödem ve/veya karın ağrısı ve/veya laringeal ödem öyküsü</p></li></ul>
<b>LABORATUVAR KRİTERLERİ</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 1 yaşından büyük hastada 2 ayrı ölçümde C1 inhibitör seviyesi normalin &lt; %50'si</li><li>2. 1 yaşından büyük hastada 2 ayrı ölçümde C1 inhibitör fonksiyon seviyesi normalin &lt; %50'si</li><li>3. Protein sentezini ve/veya fonksiyonunu değiştiren C1 inhibitör genindeki mutasyon</li></ol>

**Tablo 2.** Hereditör anjiyoödem tanısında öneriler ve kanıt düzeyleri

Tanı kriterleri	Öneri	Kanıt kalitesi	Öneri düzeyi	Açıklama
<b>Başlık</b>				
1 HAÖ semptom ve klinik bulgular	HAÖ'de klinik olarak ürtikerin eşlik etmediği, tekrarlayan kutanöz anjiyoödem ve/veya gastrointestinal ödeme bağlı abdominal şikayetler ve/veya orofaringeal/laringeal ödem sonucu havayolu semptomları görülür.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	HAÖ tanısı konulmasında hastanın semptomlarını HAÖ ile ilişkilendirmek, HAÖ tanısından şüphelenmek en kritik basamaktır.
2 C1-İNH HAÖ tanısı	Düşük C4 ve düşük C1-İNH düzeyi ya da fonksiyonu, C1-İNH HAÖ tanısını koydurur	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Klinik bulgular HAÖ açısından anlamlı ise C4, C1-İNH düzeyi ve fonksiyonu çalışılmalıdır.
3 Normal C1-İNH HAÖ tanısı	Klinik olarak HAÖ tanısından şüphelenildiğinde kompleman testleri (C4, C1-İNH düzeyi ve fonksiyonu) normal, aile öyküsü yok ise; FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininogen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik testlerinden birinin pozitif olması ile tanı konulur.	Düşük	Kuvvetli pozitif	HAÖ ile uyumlu klinik bulguların varlığında, kompleman testleri (C4, C1-İNH düzeyi ve fonksiyonu) normal olan hastalarda; FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininogen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik tanı testleri çalışılmalıdır.
4 Normal C1-İNH HAÖ tanısı	Klinik olarak HAÖ şüphesinde kompleman testleri (C4, C1-İNH düzeyi ve fonksiyonu) normal ama aile öyküsü varsa normal C1-İNH HAÖ akla gelmelidir.	Çok düşük	Kuvvetli pozitif	Çalışılabilir ise FXII, plazminojen, anjiopoetin-1, kininogen, myoferlin, heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genetik testler yapılmalıdır.
5 HAÖ taraması	Genetik kalıtımının otozomal dominant olması ve hayatı tehdit eden durumlara yol açabilmesi nedeniyle hastaların birinci derece akrabaları hastalık yönünden taranmalıdır.	Yüksek	Kuvvetli pozitif	

C4: Kompleman 4; C1-İNH: C1 esteraz inhibitör proteini; HAÖ: Hereditör anjiyoödem

Laboratuvar testleriyle teşhis edildikten sonra HAÖ tanısı konulan bireylerin aile üyeleri (ebeveynler, kardeşler ve çocuklar) için aile taraması yapılması önemlidir ve bu konuda ailelere hastalık ve genetik kalıtım hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (58).

Biyokimyasal testler, C1-INH ile ilgili HAÖ tanısında yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle SERPİNG1 mutasyonunun incelenmesi tanı koymak için zorunlu değildir. Ancak aile isteği olursa veya tekrarlanan biyokimyasal C1-INH test sonuçlarından şüphe duyulursa, aile hikayesinde HAÖ olmayan bireylerde edinsel C1-INH eksikliğini ayırt etmek için genetik testler uygulanabilir (59). Eğer ailede genetik mutasyon biliniyorsa ve test yapma imkanı varsa prenatal dönemde kordon kanı veya sonrasında periferik kan kullanılarak DNA analizi gerçekleştirilebilir. Ancak bu yöntem çok önerilmemektedir (58).

## **2.8. AYIRICI TANI**

Anjioödem, vazoaktif mediatörler sebebiyle kan damarlarının lokalize artmış permeabilite sonucunda dermal/subkutan veya submukozal/mukozal dokuların asimetrik bir şekilde şişmesi ile karakterizedir (60). Anjioödem sebepleri olan 3 farklı mediatör bulunur. Bunlar; histamin, bradikinin ve lökotiendir. Anjioödem tiplerini oluşturan bu mediatörler, her biri farklı bir tedavi şekli oluşturur. Herediter anjioödem nadir görülen bir hastalık olup akla gelmesi geç olduğu için benzer yakınmaları olan anjioödem tiplerini ayırt etmek, hızlıca tedavi verme açısından son derece önemlidir. Anjioödem tipleri bradikinerjik, histaminerjik, lökotrien aracılı ve idiyomatik anjioödem olarak sınıflandırılabilir (61).

En sık karşılaşılan anjioödem tipi histaminerjik anjioödemdir. Histamin aracılı olduğu için genellikle ürtiker ile birlikte ve kaşıntılı olur. Bilinen tetikleyiciler arasında en çok gıda, ilaç, böcek ve lateks alerjisi gelir. İmmunglobulin E (Ig E) aracılı ve Ig E aracılı olmayan mast hücre aracılı olarak ikiye ayrılır. Ig E aracılı histaminerjik anjioödem, allerjenle karşılaştıktan hemen sonra dakikalar içerisinde hızlıca ortaya çıkar ve 24-48 saat içinde düzelir. Etkin allerjen saptanır ve ondan uzak durulursa spontan düzelir; ancak hastaların çoğunda ataklar tekrar eder ve ürtiker kronikleşir böylece allerjeni saptamak zor olur (62). Ig E aracılı olmayan mast hücre aracılı histaminerjik anjioödem formu; enfeksiyonlar, radyokontrast maddeler ve

çeşitli ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Histaminergic anjioödem türleri; H1 antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenaline iyi cevap verir. Önemli organları etkilediğinde yaşamı tehdit eden hipotansiyon, şok ve senkop gibi bulgulara sebep olabilir (63)

Bradikinin aracılı anjioödem, HAÖ, edinilmiş C1-INH eksikliği ve ACE-I nedenli anjioödem formlarından oluşur (64). Ataklar 2-5 gün arasında sürmekte olup antihistaminik, glukokortikoid ve epinefrin tedavisi faydasızdır (63,65). Edinilmiş C1-INH eksikliğinin önemli özelliği, başlangıç yaşıdır ve 40'lı yaşlardan sonra başlar. Tip I ve Tip II olarak iki alt sınıfa ayrılır. Tip I malignitelerle birlikte görülürken Tip II formunda malignite izlenmez. Bu anjioödem türünde HAÖ'den farklı olarak C1q seviyesi düşük saptanır. Her iki tipte de C1-INH üretimi normal iken; sekonder sebeplere bağlı olarak C1-INH seviyesi ve aktivitesi azalır (66). ACE inhibitörü kaynaklı anjioödemde bradikinin metabolizmasının azalması nedeniyle bradikinin düzeyi artar ve anjioödem ortaya çıkar. ACE inhibitörleri hipertansif tedavide yaygın kullanılan tedavilerdendir. Bu durum da acil servis ziyaretlerinin son yıllarda artışına neden olmuştur. Bu anjioödem tipi; spontan düzelmeye önce yaklaşık 24-72 saat süren, kaşıntının eşlik etmediği eritem ile karakterizedir (67).

Lökotrien aracılı anjioödemde nonsteroid antiinflatuar ilaç ve/veya aspirin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar (68). Ürtiker eşlik eder. Nonsteroid antiinflatuar ilaç kaynaklı oluşan ilaç reaksiyonu, siklooksijenaz-1'in inhibisyonuna neden olup proinflatuar lökotrienler üretilir (69).

Ülkemizde görülen birçok hastalık HAÖ ile benzer belirtiler gösterebilir. Ayırıcı tanı, hastaların doğru tedavi alması için çok dikkatli yapılmalıdır. Bu hastalıklardan bazıları şunlardır:

### **1.Otoimmün Hastalıklar:**

Sistemik lupus eritematosus, skleroderma, dermatomyozit ve Sjögren sendromu örnek olarak verilebilir. Sistemik lupus eritematosus ve Sjögren sendromunda ödem; yüzde, periorbital bölgede ve ellerde ortaya çıkabilir. Sklerodermanın erken evrelerinde ödem olabilir ve genellikle boyun arkasında belirir (68,70). Dermatomyozit ise iskelet kasını ve cildi etkileyen bir miyopatidir. Heliotrope rash ve gottron papülleri olan dermatomyozitte periorbital ödem izlenir

(71). Otoimmün hastalıklarda bu bozukluklar kalıcıdır ve romatolojik özelliklerinin birlikteliği ile anjioödemden ayırt edilir (68,70).

### **2. Tiroid Bozuklukları:**

Tiroid bozuklukları haftalar veya aylar arasında yavaş gelişen, ataklar ile tekrarlamayan dermal değişikliklere neden olabilir. Şiddetli hipotiroidizm, yüz ve dudaklarda ödem oluşumuyla anjioödeme çok benzer bir tablo ile karşımıza çıkabilir. Kilo alımı, kabızlık, kuru cilt, yorgunluk gibi klinik özellikler ve düşük tiroid hormon düzeyi ile tanı konularak anjioödemden ayırt edilir (72).

### **3. Superior Vena Kava Sendromu ve Tümörleri:**

Bu sendromda venöz obstrüksiyon nedeniyle vücudun genellikle üst kısmında; baş, dil, ağız, göğüs ve üst abdominal kadranda siyanoz ve şişlik saptanır. Bununla birlikte yüksek göz içi basıncı ve periorbital ödem gibi bulgular da izlenir. Baş ve boyunda lokalize olan kitleler ve lenfoma da ödeme sebep olabilir. Burada ödem, uzun süre devam eder ve ilerler (73).

### **4. Alerjik Kontakt Dermatit:**

Kontakt dermatit, ilaç veya kozmetik ürünlere karşı oluştuğunda yüz ve periorbital bölgede ciddi ödeme sebep olup anjioödemi taklit edebilir. Bununla birlikte ağrı, dermatit, kaşınma, yanma hissi ve öykü ile anjioödemden ayırt edilir. Tedavide kortikosteroidler faydalıdır. Ödem iyileştikçe ciltte soyulma görülür (74).

### **5. Ailevi Akdeniz Ateşi:**

Ülkemizde sık görülen Ailevi Akdeniz Ateşi; tekrarlayan belirgin ateş, karın ağrısı atakları, seröz zarların non-enfeksiyöz inflamasyonu ile karakterize otozomal resesif kalıtımla geçen bir hastalıktır. Atak sırasında monoartiküler artrit, deri lezyonları ve akut faz reaktanlarında yükselme görülmesi ayırt edici özelliklerindedir (75).

## **2.9. TEDAVİ**

### **2.9.1. Atak Tedavisi**

Hastalar tanı aldıktan sonra atak esnasında nasıl davranmaları ve acil tedaviye nasıl ulaşabilecekleri hakkında bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler. Ataklar müdahaleye gerek kalmadan 2-4 gün içinde kendiliğinden düzelebilmektedir.

Atakların engellenmesi için tetikleyicilerin iyi belirlenmesi gerekir. Atak tedavisi ne kadar erken verilirse etkili olma ihtimali o kadar yüksektir. (19,55)

Ataklar klinik seyrine göre laringeal, gastrointestinal, kutanöz olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır. Laringeal ataklar en az sıklıkta görülse de asfiksiye neden olup hayatı tehdit etmektedir. Verilere göre hastaların yaklaşık %50'si hayatlarında en az bir kez laringeal atak geçirmiştir. (43). Gastrointestinal Sistem atakları, hafif ve ciddi seyirli olarak klinik manifestasyon gösterebilir. Şiddetli karın ağrısı, kusma, bulantı, diyare gibi şikayetler olabilir ve semptomatik tedavi verilmesi önerilir (76). Kutanöz ataklar ise ellerde ve yüzde gözlemlenirse fonksiyon kaybına neden olur (43).

Hereditör Anjioödem atakları, bradikinin aracılı olduğu için histamin aracılı anjioödemden farklı olarak kortikosteroid, adrenalin ve antihistaminik tedavilerine yanıt vermezler. (77,78).

### **2.9.1.1. Birinci Basamak Atak Tedavisi**

Birinci basamak tedavilerin HAÖ atağında tamamiyle etkili olduğu beklenemez. Bu sebeple havayolu açık olmalı, solunum arresti söz konusu ise entübasyon gerekliliği açısından dikkatli olunmalı ve gerekli olduğu durumlarda vakit kaybetmeden yapılmalıdır. Atak tedavisinde kullanılan bazı ilaçların evde kullanım kolaylığı ile atak süresinin erken müdahale edilmesiyle azaldığı gözlemlenmiştir.

Birinci basamak tedavisi C1-INH yerine koyma ve bradikinin üretimini ya da fonksiyonunu baskılama şeklinde olup aşağıdaki gibidir:

- 1- C1-INH konsantreleri
- 2- Bradikinin B2R antagonisti
- 3- Rekombinan plazma kallikrein inhibitörü (79).

#### **2.9.1.1.1. C1-INH Konsantreleri**

##### **a) Plazma Kaynaklı C1-INH Konsantreleri**

C1-INH replasman tedavisinde eksik olan enzimin yerine konulması esas alındığından hastanın ataklarını engellemede ve yaşam kalitesini arttırmada oldukça başarılıdır. C1-INH konsantreleri atak, kısa süreli profilaksi ve uzun süreli profilakside kullanılmaktadır (19,55).

Cinryze ve Berinert ülkemizde bulunan plazma kaynaklı C1-INH konsantreleridir (80). Cinryze; 2020 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. Berinert ise 2021 yılında ülkemizde kullanım onayı almıştır. Cinryze atak tedavisi ve profilaksilerde kullanılabilir yalnız geri ödemesi USP için yapılmamaktadır (81).

Hereditör Anjioödem profilaksisi için C1-INH replasman tedavisi, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 6 yaş ve üzeri; EMA (European Medicines Agency) tarafından ise 2 yaş ve üzeri için onaylanmıştır. Ülkemizde ise 2 yaş ve üzeri atak ile kısa süreli profilaksi için, 6 yaş ve üzeri uzun süreli profilaksi için onaylı olup geri ödenmesi bulunmamaktadır (81).

Cinryze intravenöz uygulanıp 500 IU/5 ml'lik çözücü içeren liyofilize flakonlarda bulunur (2,82). Yarılanma ömrü ortalama 55 saat olup +2 ile +8 °C arasında muhafaza edilmeli ve oda ısısında uygulanmalıdır. Yavaş infüze edilmelidir (1ml/dk). Solüsyon, protein denatürasyonu olma ihtimalinden dolayı, çalkalanmamalıdır. Yaklaşık yarım saat içinde gastrointestinal ve laringeal şikayetlerde düzelme görülmesi beklenir. Yan etkiler nadir olup infüzyon sonrası anafilaktoid reaksiyon, lokal döküntü, ateş, baş ağrısı gibi semptomlar oluşabilir (83,84). Çocukların atak tedavisinde 10-20 IU/kg dozunda intravenöz uygulanma sonrasında yaklaşık bir saat içinde bulgular azalır ve 1-2 gün içinde tamamıyla kaybolur. Atak tedavisi ve kısa süreli profilaksi için (2-11 yaş) 25 kg'den daha az ise 500 IU; (2-11 yaş) 25 kg'den daha fazla ve yetişkinler için 1000 IU verilir. Klinik iyileşme 1 saat içinde gözlemlenmezse aynı doz tekrarlanabilir (59,82).

Berinert, insan plazma derivesi olup nanofiltrasyonla elde edilir ve yarılanma ömrü 32.7-62 saat aralığındadır. IV 500 IU uygulama seti veya subkutan uygulama için 1500, 2000 ve 3000 IU flakon olarak da mevcuttur (85). Doğumdan itibaren ABD ve Avrupa'da kullanım onayı almıştır ve tüm yaş gruplarında 1000 IU ya da 15-30 IU/kg olarak uygulanır (86).

#### **b) Rekombinant C1-INH Konsantresi**

Ülkemizde kullanılmayan rekombinant C1-INH konsantresi intravenöz uygulanır. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Ergen ve yetişkinlerde kullanımı onaylıdır. Evde kullanım kolaylığı vardır. Tavşan sütünden elde edilir. Bu yüzden tavşan sütüne alerjisi olanlarda alerjik reaksiyon gelişme riski vardır. Bu ilaç 150 U/ml dozunda sulandırılmış toz halindedir. Yarılanma ömrü plazma kaynaklı

C1-INH konsantrilerine göre daha kısa olduğu için atak tedavisinde daha yüksek doz uygulanır. Atak tedavisinde; 50 U/kg olacak şekilde maksimum 4200 U/kg dozunda verilmelidir (19,87).

#### **2.9.1.1.2. İkatibant**

Bradikininin reseptörüne bağlanmasını antagonize eden ikatibant bir bradikinin analogudur ve 10 aminoasitten oluşur (86). Yarılanma ömrü kısa olması sebebiyle profilaksi tedavisinde kullanımı uygun değildir. Atak tedavisinde subkutan olarak uygulanır. Tüm ikatibant preparatları 30mg/3ml çözelti içeren hazır enjektörler halinde bulunmaktadır. Evde hasta tarafından kullanım kolaylığı sunması, tedavide gecikme sorununu engellemektedir (88). 2 yaş ve üzeri çocuklar için kullanım onayı vardır (85). İlk doz sonrası hastanın şikayetlerinde gerileme olmazsa sonraki doz en az 6 saat aralık olmak kaydıyla 24 saatte maksimum 3 doz verilebilir (38). Çocuklarda 12-25 kg aralığında; 10 mg, 26-40 kg aralığında; 15 mg, 41-50 kg aralığında 20 mg, 51-65 kg aralığında 25 mg, 65 kg ve üzerinde ise 30 mg şeklinde dozu düzenlenebilir (55). Hastanın aktif iskemik kalp hastalığı varsa veya son 2 hafta içerisinde serebrovasküler olay geçirmişse verilmemelidir (88).

#### **2.9.1.1.3. Ekallantid**

Defektif veya düşük miktarda olan C1-INH, daha fazla sayıda kallikreini aktive eder. Bu durum da kallikreininin, prekürsörü olan yüksek molekül ağırlıklı kininojeninin bradikine yıkılmasını ve böylece çok sayıda bradikinin ortaya çıkmasına sebep olur. Ekallantid, plazma kallikreininin aktivitesini inhibe ederek bu patojenik durumu suprese eder (89). Plazma yarılanma zamanı 2 saat olan Ekallantid, 60 aminoasitten oluşur. Ekallantid erişkinlerde 30 mg subkutan olarak uygulanır ve 10 mg/ml şişelerde bulunur. Karın, üst kol veya bacak bölgesi şeklinde üç ayrı alana uygulanabilir. İlaç verildikten sonra semptomlar devam ediyorsa en erken 1 saat sonra tekrar uygulanabilir. Anafilaksi ihtimali nedeniyle hastane şartları altında uygulanmalıdır (55,90).

### **2.9.1.2. İkinci Basamak Tedavi**

İkinci basamak tedavi, birinci basamak tedavinin olmadığı durumda uygulanır. Tedavide solvent/deterjanla muamele edilmiş plazma ya da taze donmuş plazma kullanılabilir. Başlangıçta 2 ünite plazma verilir eğer fayda görmezse 2-4 saat aralıklarla doz tekrar verilebilir. Volüm yüklenmesi açısından riskli hastalarda 10-15 ml/kg dozunda verilir dikkatli olunmalıdır (61).

### **2.9.2. Kısa Süreli Profilaksi**

Kısa süreli profilaksi; HAÖ'lü hastalarda atak geçirme ihtimalini arttıran girişim ve durumlardan kısa süre önce verilen tedavi yaklaşımıdır. HAÖ'lü hastalarda atak tetikleyicilerini iyi bilmek gerekir. Basınç, travma veya stres atakları başlatan faktörlere örnek olarak verilebilir. Orafarinks cerrahisi ve diş çekimi gibi medikal müdahaleler, üst solunum yollarında ve üst gastrointestinal sistemde travmaya sebep olabilecek endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, endoskopik işlemler, sezaryen, enfeksiyonlar, ACE-I kullanımı veya hormonal tedaviler atak başlamasını uyarabilir. Bu sebeple hasta bu gibi durumlarla karşı karşıya kaldığında atak oluşma riskini en aza indirmek amacıyla kısa süreli profilaksi verilmelidir (19,91,92).

Kısa süreli profilaksidede ilk tercih edilen tedavi pdC1-INH konsantreleridir. Cinryze, işlemden 1-24 saat önce 1000 IU IV şeklinde; Berinert işlemden 1-6 saat önce 1000 IU dozda IV olarak uygulanır (93). C1-INH konsantreleri temin edilemediği veya planlı cerrahi girişim düşünüldüğü zaman danazol gibi atenuö androjenler ikinci tercih olarak kullanılabilir. Danazol 400-600 mg/gün dozunda, işlemden 5-7 gün önce başlanıp 2-5 gün sonra bırakılacak şekilde verilebilir. C1-INH konsantresine ulaşamadığında ve danazol uygulamak için yeterli zaman dilimi olmadığında diğer bir tedavi seçeneği olarak TDP verilebilir. İnvaziv işlemde 1-12 saat önce ortalama 1-2 ünite olarak uygulanabilir (94).

### **2.9.3. Uzun Süreli Profilaksi**

Uzun süreli profilaksidede hedeflenen hastanın anjioödem atağının sıklık ve şiddetini önlemek, atak süresini en aza indirmektir. Hastanın şikayetleri yokken bile kullanıp gerekirse ömür boyu devam edilecek tedavi yaklaşımıdır. Uzun süreli profilaksinin kime başlanması gerektiği ile ilgili net bir veri olmamakla birlikte kişiye

özel durumlar göz önünde bulundurularak karar verilir. Hasta ataklarının şiddeti sıklığı acil durumda tedaviye ulaşım imkanı, hayat kalitesi ve psikolojik durumu tedaviye başlamayı etkileyen faktörlerdir. Uzun süreli profilakside birinci basamak tedavide İ.V veya S.K pdC1-INH veya S.K Lanadelumab/oral Berotralsat kullanılırken ikinci basamak tedavide oral anabolik steroidler ve plazmin inhibitörleri kullanılır (95).

### **1. C1-INH Konsantreleri:**

Cinryze İ.V ve Haegarda S.K formu ABD ve Avrupa tarafından kullanımı onaylanırken ülkemizde sadece Cinryze kullanım onayı almıştır. Onaylı olmasına rağmen geri ödemesi mevcut değildir ve evde kullanım kolaylığı bulunmamaktadır (88). Cinryze uzun süreli profilaksi için 6-11 yaş arasında haftada 1 kez 500 IU, 12 yaş ve üzerinde ise haftada 2 kez 1000 IU şeklinde verilmelidir (96). Haegarda, ABD ve Avrupa'da onaylı olup evde kullanım kolaylığı vardır. Tedavi şekli 3-4 günde bir 60 IU/kg/doz S.K olarak verilir. İlaç ülkemizde bulunmamaktadır (88).

### **2. Plazma Kallikrein İnhibitörleri:**

Lanadelumab, ABD ve Avrupa'da kullanımı onaylı bir monoklonal kallikrein antikorudur. Evde kullanım kolaylığı mevcuttur ve S.K olarak uygulanır. 2 haftada bir kez 300 mg başlangıç dozu ile verilir. Atak sıklığına göre doz ayarlanabilir. Eğer 6 aydan daha uzun sürede hasta atak geçirmediyse 4 haftada bir 300 mg dozunda verilebilir (97,98).

Berotralsat, oral kullanım kolaylığı olan sentetik plazma kallikrein inhibitörüdür. Bu ilaç ülkemizde kullanılmamaktadır. Yapılan araştırmalarda elde edilen verilere göre 150 mg/gün en faydalı doz olarak belirlenmiştir (99).

### **3. Anabolik Steroidler:**

Türkiye'de uzun süreli profilaksi için kullanım onayı olan anabolik steroid Danazol'dür. Oral olarak alınır ve idame dozu 200 mg/gün'dür. Öncelikle yüksek dozda başlanıp etkin doz elde edilene kadar doz miktarı azaltılmalıdır (86). Tedavide istenmeyen yan etkiler görülebilir. Danazol kullanımına bağlı olarak sıklıkla görülen advers etkiler; yüksek tansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, libido artışı, kilo alımı, akne, menstrüasyon düzensizliği, karaciğerde adenom, hematüri ve hiperlipidemi örnek olarak verilebilir. Gebelik, emzirme dönemi, çocuklar, genital kanama, ileri derece karaciğer böbrek ve kardiyak hastalıklar, meme ve prostat

kanseri, aktif tromboz veya tromboz öyküsü kontrendikasyon oluşturan durumlardır. Zayıflatılmış androjenlerle uzun süreli profilaksiye başlamadan önce her hasta detaylı bir şekilde muayene edilmeli, öyküsü alınmalı ve tedavi öncesi hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki ve ultrasonografi istenmelidir. Hasta 3-6 aylık aralıklarla kontrol için takip edilmelidir. Stanozolol ülkemizde kullanılmayan ancak ABD ve Avrupa’da kullanım onayı olan androjendir (88,92).

#### **4. Plazmin İnhibitörleri:**

Traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit uzun süreli profilakside kullanılan plazmin inhibitörleridir (100). Plazmin inhibitörleri, androjenler kadar etkili değildir ve uzun süreli profilakside kullanımı tavsiye edilmemektedir (19,55). Ancak gebe, çocuk ve androjenleri alamayanlar için bir tedavi seçeneği oluşturur (40,100). Oral formda alınan Transamine sağlık bakanlığı tarafından onaylıdır ve geri ödemesi bulunmaktadır. Tedavi dozu 30-50 mg/kg/gün olup maksimum doz günde 6 gramdır (42). Traneksamik asit kullanımına bağlı olarak baş dönmesi yorgunluk bulantı kas krampları gibi yan etkiler görülebilir. Aktif tromboembolik hastalığı veya tromboz riski yüksek olanların kullanması önerilmemektedir (88).

#### **2.9.4. Gebelik ve Emzirme Döneminde Hereditör Anjioödem Tedavisi**

Hereditör anjioödemde gebelikte nasıl bir klinik seyir göstereceği belli değildir. Atak sıklığı ve şiddeti her bir gebelikte farklı şekilde ortaya çıkabilir. Gebelik planı varsa C1-INH konsantrasyonlarının kesilmesine gerek yok iken; ikatibant ve ekallantidin 1 hafta öncesinden, danazolün 2 ay öncesinden ve traneksamik asidin 3 gün öncesinden bırakılması önerilir (101). Gebelik ve emzirme döneminde ilk tercih edilen ilaç pdC1-INH konsantrasyonudur (55). Gebelik ve laktasyon döneminde atenuasyon androjenlerin kullanımı kontrendikedir. Bu hastalarda normal spontan doğum önerilmektedir ve doğum sonrası 72 saat boyunca yakın takip edilmelidir. Hasta 3. trimesterde sık ve şiddetli atak geçiriyor veya doğum esnasında müdahale gerektiren bir durum söz konusu ise pdC1-INH ile KSP uygulanmalıdır (88).

### **2.9.5. Herediter Anjioödemde Hasta Takip ve Tedavi Monitörizasyonu**

Hastaların geçirdikleri atakların sıklığı, şiddeti ve hastalığın seyri zaman içerisinde farklılık gösterebilir. Bu nedenle hastalığın yönetimindeki izlem ve tedavi planlarının amacı; hastanın ilaçlara cevabı, toleransı, yaşam şartları gibi durumları göz önünde bulundurarak kişiye özgü tedavi çizelgesi oluşturmaktır (19).

Kişiselleştirilmiş tedavi planının amacı ise; atakların oluşmasını engelleyip kontrol altına almak ve hastanın hayatını kısıtlayan semptomlardan uzaklaştırarak normal bir yaşam kalitesi sunmaktır. HAÖ özellikli bir tedavi gerektirdiği için tecrübeli ve bu konunun uzmanı olan bir hekim tarafından yönetilmelidir. Hekim ve hasta arasında dayanışma sağlanarak o hastaya özgü; ilacın evde kullanım kolaylığı evde bakımı ve koruyucu tedbirleri içeren bir tedavi çizelgesi oluşturulmalıdır (55).

Her HAÖ hastası atak tedavisini nasıl yönetmeleri gerektiği hakkında bilgilendirilmeli ve acil durumda kullanılmak üzere iki atak tedavisi için de kullanacağı ilaç temin edilmelidir. HAÖ hastası her zaman atak tedavi yönetimi ile ilgili talimatlar içeren HAÖ kimlik kartını ve acil atak durumunda almaları gereken ilaçları yanlarında taşımalıdır. Evde kullanım kolaylığı sunan C1-INH konsantresi ve ikatibantın nasıl uygulanacağı konusunda eğitim verilmelidir (19,55).

### **2.9.6. Kısa Süreli Profilaksi ve Uzun Süreli Profilakside Takip**

Herediter Anjioödemli hastalar atakları başlatma olasılığı olan tetikleyicilerden uzak durmalı ve bu konu hakkında tecrübeli sağlık ekibi tarafından eğitim verilmelidir. Kısa süreli profilaksi, atak geçirme ihtimali söz konusu ise öncesinde uygulanması önerilmektedir (102,103). Uzun süreli profilaksinin kime başlanması hakkında net bir veri olmamakla birlikte atakların sıklığı ve şiddeti hastanın sağlık kuruluşuna yakınlığı, ulaşım imkanı, yaşam kalitesi ve hastanın tercihi gibi faktörler göz önünde bulundurulularak başlama kararı verilmelidir. Uzun süreli profilaksi alan hastalar tedavi etkinliği ve güvenliği için düzenli aralıklarla izlenmeli ve değerlendirilmelidirler. Uzun süreli profilaksiye rağmen hastanın hala atak geçirme ihtimali olduğu için yanında atak için ilaçlarını taşıması gerekmektedir (104,105).

Zayıflatılmış androjen alan hastaların advers etkilerden dolayı yakın izlemi kritiktir. Menstrüel düzensizlikler, virilizasyon, kilo alımı, miyalji ve akne sıklıkla

görülen yan etkilerdir. Tüm hastalara 6 ay aralıklarla tam kan sayımı, idrar analizi ve yılda bir kez karaciğer ultrasonografisi yapılmalıdır (106,107).

Ülkemizde hastalığın takibi için kanıtlanmış 3 ölçek kullanılmaktadır. Bunlar; Anjioödem Aktivite Skoru (AAS), Anjioödem Yaşam Kalitesi Anketi ve Anjioödem Kontrol Testidir. Bilindiği üzere hastalığın aktivitesi zaman içinde farklılık gösterebileceği için AAS ölçeğinin düzenli bir şekilde kullanılması faydalı olacaktır.

Bu ölçek 1 ay boyunca günlük olarak hastalar tarafından doldurulur. Atak geçirip geçirmediği, geçirdiyse vücudun hangi bölgesinde geliştiği, süresi, şiddeti, yaşam kalitesi üzerine etkileri sorgulanır. Sorular 0-3 puan arasında değerlendirilir (108). Anjioödem Yaşam Kalitesi Anketi; son 4 haftada tekrarlayan ataklar nedeniyle yaşam kalitesinin ne kadar etkilendiğini sorgulayan 17 sorudan oluşan bir testtir. Sonuçta HAÖ ataklarının öngörülemesiz olması hasta üzerinde psikolojik olarak stres depresyon yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır (109) Anjioödem Kontrol Testi ise geriye dönük 4 haftalık veya 3 aylık olarak doldurulan ve 4 sorudan oluşan ölçektir. Bulguların sıklığı, atakların yaşam kalitesi üzerine etkisi ile önceden tahmin edilmemesi ve uygulanan tedavi ile tam kontrolün sağlanıp sağlanmaması sorgulanır (110).

### **2.9.7. Herediter Anjioödemli Hasta ve Aile Eğitimi**

Herediter anjioödem tanısı konulur konulmaz vakit kaybetmeden hasta ve aile eğitimine başlanılmalıdır. Yapılan bu eğitim, tedavi kadar kritik bir önem taşımaktadır. Hasta her kontrolde veya ataklar sebebiyle hastaneye her başvuru olduğunda eğitim tekrar edilmeli, atlanılan unutulmuş veya anlaşılmayan durumlar açık bir şekilde anlatılmalıdır. Hastaların uzman bir merkez ve hekim tarafından düzenli olarak izleminin olması gerekliliği aileye bildirilmelidir (111). Hasta ve aile eğitimi genel bilgiler ve tedavi planı şeklinde iki kısımdan oluşur (19).

Genel eğitimde en önemli unsur hasta ve hekim arasındaki iletişimin çok iyi sağlanmasıdır. Hastalık konusunda detaylı bir bilgi verilmelidir. HAÖ atakları öngörülemeyen ataklardır. Bu nedenle hasta ve ailesinin endişeleri giderilmeli ve kafalarına takılan tüm sorular yanıtlanmalıdır (19).

Eğitim ilk olarak şikayetlerin tanımlanmasıyla başlamalıdır. Hasta ve aile bireylerine şikayetlerin farklı bölgeleri tutan kaşıntısız şişlikler şeklinde olduğu ve

her zaman gözle görülebilir bölgelerde olmayabileceği bazı şikayetlerin sadece solunum sistemini tutup nefes darlığı ve ses kısıklığına yol açılabileceği bazı şikayetlerin ise sadece sindirim sistemini tutup bulantı, kusma ve karın ağrısına yol açabileceği vurgulanmalıdır. Ortaya çıkan bu şişliklerin tıp dilinde anjioödem olarak tanımlandığı öğretilmelidir. Semptomlar kendiliğinden başlayabileceği gibi travma, bazı enfeksiyonlar, ACE-I gibi bazı ilaçlar, stres gibi tetikleyici ajanlar aracılığı ile de başlayabilir. Enfeksiyonlardan korunmaya yönelik çocukluk çağı aşılar tam olarak yapılmış olmalıdır. Östrojen atak tetikleyici faktör olabileceği için östrojen içerikli hormonal tedavi verilmemelidir. Atakları başlatma ihtimali olan tıbbi müdahaleler öncesinde kısa süreli profilaksi verilmelidir (112,113).

Hastanın elinde yazılı eğitim belgeleri bulunmalıdır. Anlatılanların dışında videolu eğitimler yapılmalı ve bu konu ile yakından ilgilenen derneklere yönlendirilmelidirler. Hastanın sağlık kimliği oluşturulmalıdır. Bu kimlikte hastalığın adı semptomları acil durum tedavisi ve atak anında ulaşılması gereken doktorun ve sağlık merkezinin numaraları yer almalıdır. Bu hastalığın antihistaminiklere steroidlere ve epinefrine cevap vermediği bilhassa belirtilmelidir (55).

Tedavi alternatifleri hakkında hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi şarttır. Tedavi seçenekleri anlaşılır bir dilde anlatılmalı, uygulama şekilleri açık bir şekilde gösterilmelidir. Tedavi verildikten ne kadar süre sonra etkinliğinin ortaya çıkacağı, dozu tekrarlamak gerekirse ne kadar süre beklemeleri gerektiği hakkında tüm detaylar aktarılmalıdır (114,115).

Hasta ve yakınlarına acil durumda ne yapmaları gerektiği öğretilip yazılı olarak verilmelidir. Acil atak durumunda hastanın kullanacağı ilacın adı, dozu ve kullanım şekli yer almalıdır. Nadir görülen bir hastalık olması sebebiyle ilaçların her hastanede bulunma olasılığı düşüktür. Bu yüzden hastalara her zaman acil tedavi ilaçlarını ve sağlık kimliklerini yanlarında taşımaları gerektiği önemle anlatılmalıdır. Atak tedavisine ne kadar erken başlanılırsa o kadar erken iyileşme ihtimalinin olduğu vurgulanmalıdır. İlk verilen tedavi sonrasında yaklaşık 1 saat içerisinde yanıt yoksa 112'yi arayıp acil destek istemeleri gerektiği, gelen sağlık ekibine evin kapısını açık bırakıp yakınlarına bildirmeleri istenir (19,55). S.K veya İ.V pdC1-INH veya rhC1 INH'lerin evde kullanım kolaylığı vardır ve kendi kendine kullanımı onaylı olması sebebiyle uygulama şekli hakkında hasta ve yakınlarına eğitim verilmelidir (116,117).

Kısa süreli profilaksi eğitiminde hasta ve yakınlarına atakları başlatan tetikleyici ajanlardan uzak durması; ancak medikal ve tıbbi girişim söz konusu ise öncesinde KSP başlanması gerektiği ve takip eden uzmanına danışılması gerektiği öğretilmelidir (118).

Uzun süreli profilaksi eğitiminde, hastaya özgü bireyselleştirilmiş bir tedavi şekli olduğu için hastanın günlük tutması istenir. Hastanın yönetimini kolaylaştıracak olan bu günlükte; semptomların başlama tarihi, ne kadar sürdüğü, spontane başlayıp başlamadığı, şiddeti, uygulanan tedavi ve etkisi, acile başvuru veya hastaneye interne olup olmadığını not alması istenir. Böylelikle yaşam tarzı değişikliği ile tetikleyici ajanlardan korunarak atakların başlamasının ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağı hakkında bilgi sahibi olunur. Uzun süreli profilaksinin olumlu ve olumsuz yönleri, aile ve yakınlarıyla paylaşılıp birlikte istişare edilerek karar verilir (19,119).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Tez çalışmamız müdahale tipinde bir araştırmadır.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI**

Çalışmamız 01.05.2023 ile 01.10.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan hekimlerin katılımıyla gerçekleştirilmiştir.

#### **3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ**

Çalışmamızın evrenini Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yetişkin acil, pediatri, aile hekimliği, genel cerrahi, dahiliye, kadın doğum ve dermatoloji bölümlerinde çalışan hekimler oluşturmaktadır. Ulaşılması hedeflenen minimum örneklem; hekimlerde herediter anjioödem hastalığını bilme oranı %80,5 kabul edilerek hata payı %5, güven düzeyi %95 alındığında 242 kişi olarak hesaplandı. İlgili bölümlerde çalışan hekim sayısına orantılı olarak katılımcılar çalışmaya dahil edildi (Acil yetişkin; 58, Pediatri; 106, Aile hekimliği; 60, Genel cerrahi; 39, Dahiliye; 74, Kadın doğum;82 ve Dermatoloji bölümünde 11 hekim olmak üzere toplam 430 hekim bulunmaktadır.) Araştırmamızın sonunda 288 hekime ulaşıldı.

#### **3.4. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ**

Katılımcılardan çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi veren yazılı onam alındıktan sonra; HAÖ hastalığı ile ilgili çalışmaya özel olarak hazırlanmış bir anketin doldurulması planlandı. Hekimlere soru formunda bilgi düzeylerini ölçen 12 adet çoktan seçmeli soru yöneltildi. Sonrasında HAÖ eğitim formu (broşürü) dağıtıldı ve 2-4 hafta sonrasında aynı anket tekrarlandı. Böylece eğitimin hekimlerin HAÖ bilgi düzeyleri üzerine etkisi değerlendirildi. Uygulanacak soru formu hazırlanırken literatürdeki çalışmalardan esinlenilmiştir.

### **3.5. ETİK KURUL VE KURUMSAL İZİNLER**

Çalışmamız iyi klinik uygulamaları ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gönüllülük esasına göre yapılmıştır. Araştırmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 243 karar numarası ile 21/03/2023 tarihinde alınmıştır.

### **3.6. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ**

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

**Tablo 3.** Genel özelliklerin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>Tecrübe (yıl)</b>		0-30	5,84±6,09 (4)
<b>Karşılaşılan hasta sayısı (n=76)</b>		1-40	3,18±5,06 (2)
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	107	37,2
	<b>Kadın</b>	181	62,8
<b>Bölüm</b>	<b>Acil Tıp</b>	34	11,8
	<b>Aile Hekimliği</b>	68	23,6
	<b>Dahiliye</b>	53	18,4
	<b>Dermatoloji</b>	10	3,5
	<b>Genel Cerrahi</b>	20	6,9
	<b>Kadın Doğum</b>	40	13,9
	<b>Pediyatri</b>	63	21,9
<b>Daha önce Hereditör Anjiyoödem tanılı hastası olma durumu</b>	<b>Evet</b>	76	26,4
	<b>Hayır</b>	212	73,6

Hekimlerin tecrübe yılları 0 ile 30 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.84±6.09 ve medyanı 4 yıldır. Hekimlerin daha önce karşılaştığı hasta sayısı 1 ile 40 arasında değişmekte olup ortalaması 3.18±5.06 ve medyanı 2'dir.

Hekimlerin %37.2'si erkek iken %62.8'i kadındır. %11.8'inin bölümü acil tıp, %23.6'sının aile hekimliği, %18.4'ünün dahiliye, %3.5'inin dermatoloji, %6.9'unun genel cerrahi, %13.9'unun kadın doğum ve %21.9'unun pediyatridir. %26.4'ünün daha önce Hereditör Anjiyoödem tanılı hastası olmuşken, %73.6'sının olmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 4.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara verilen cevapların dağılımı

		Eğitim öncesi	Eğitim sonrası
		n (%)	n (%)
Soru 2) Herediter anjioödem olan hastalarda hangileri doğrudur?	<i>Diş tedavisi gibi minör travmalarda anjioödem olur.</i>	133 (%46,2)	181 (%62,8)
	<i>Genellikle ürtiker eşlik etmez</i>	135 (%46,9)	203 (%70,5)
	<i>Gode bırakmaz</i>	133 (%46,2)	219 (%76)
	<i>Karın ağrısı, mide bulantısı ishal görülebilir</i>	194 (%67,4)	253 (%87,8)
Soru 3) Herediter anjioödem klinik tablodan sorumlu ana mediatör nedir?	<b>Histamin</b>	84 (%29,2)	16 (%5,6)
	<b>Lökotrien</b>	45 (%15,6)	20 (%6,9)
	<b>Ig E</b>	20 (%6,9)	9 (%3,1)
	<b>Bradikinin</b>	144 (%50)	242 (%84)
Soru 4) Herediter anjioödem hastalarının akut ataklarında hangi bulgu/bulgular görülebilir?	<i>Tedavi edilmezse bile spontan düzelme gösterebilir</i>	104 (%36,1)	160 (%55,6)
	<i>Larinks ödemi nedeniyle öldürebilir.</i>	220 (%76,4)	270 (%93,8)
	<i>Ataklar ekstremiteler yüz ve abdomen bölgesini daha sıklıkla tutar.</i>	160 (%55,6)	235 (%81,6)
	<i>Ataklar laringeal, gastrointestinal ve kutanöz olarak sınıflandırılır</i>	161 (%55,9)	200 (%69,4)
Soru 5) Herediter anjioödem hastalığının kalıtım şekli nedir?	<b>X e bağlı geçişlidir</b>	62 (%21,5)	28 (%9,7)
	<b>Otozomal dominanttır</b>	99 (%34,4)	186 (%64,6)
	<b>Otozomal resesiftir</b>	105 (%36,5)	71 (%24,7)
	<b>Genetik kalıtımı yoktur</b>	19 (%6,6)	5 (%1,7)
Soru 6) Herediter anjioödem tanılı hastaların 1. derece akrabaları taranmalıdır?	<b>Katılıyorum</b>	207 (%71,9)	272 (%94,4)
	<b>Kararsızım</b>	60 (%20,8)	11 (%3,8)
	<b>Katılmıyorum</b>	21 (%7,3)	5 (%1,7)
Soru 7) Herediter anjioödem tanısında hangisi tarama testi olarak kullanılır?	<b>C1q</b>	70 (%24,3)	29 (%10,1)
	<b>C3</b>	18 (%6,3)	2 (%0,7)
	<b>C4</b>	42 (%14,6)	153 (%53,1)
	<b>C1 inhibitör düzeyi ve aktivitesi</b>	161 (%55,9)	103 (%35,8)
Soru 8) Herediter anjioödem tamsını koymada ve tiplendirmede hangi testler kullanılır?	<b>Bradikinin düzeyi</b>	53 (%18,4)	13 (%4,5)
	<b>C1 inhibitör düzeyi ve aktivitesi</b>	231 (%80,2)	274 (%95,1)
	<b>C1q</b>	65 (%22,6)	16 (%5,6)
	<b>Genetik inceleme</b>	89 (%30,9)	163 (%56,6)
Soru 9) Herediter anjioödem ile ilgili hangisi/hangileri doğrudur?	<i>Ataklar basınç ve travma ile tetiklenebilir</i>	226 (%78,5)	267 (%92,7)
	<i>Akut atak tedavisinde antihistaminikler verilir</i>	112 (%38,9)	37 (%12,8)
	<i>Kadınlarda östrojen kullanımı ile tetiklenebilir.</i>	144 (%50)	182 (%63,2)
	<i>Aile öyküsü olmayan klinik uyumlu olan hastalar tanı açısından dışlanabilir.</i>	33 (%11,5)	12 (%4,2)
Soru 10) Herediter anjioödem atak tedavisinde kullanılan tedavi ajanları nelerdir?	<b>Kortikosteroidler</b>	158 (%54,9)	28 (%9,7)
	<b>Antihistaminikler</b>	125 (%43,4)	36 (%12,5)
	<b>İnsan C1 İnhibitör Konsantresi</b>	199 (%69,1)	264 (%91,7)
	<b>Bradikininin üretimini ya da fonksiyonunu baskılayan tedaviler</b>	139 (%48,3)	213 (%74)
Soru 11) Herediter anjioödem tanılı hastaların tedavi protokolü ile ilgili hangisi/hangileri doğrudur?	<b>Girişimsel işlemlerden önce kısa dönem profilaksi uygulanmasına gerek yoktur.</b>	24 (%8,3)	12 (%4,2)
	<b>Bu hastaları takip eden doktorların acil durumlarda hangi ilaçları nasıl kullanacağını gösteren bir kart hazırlamaları koruyucu bir tedbir olabilir</b>	260 (%90,3)	277 (%96,2)

		Eğitim öncesi	Eğitim sonrası
		n (%)	n (%)
	<i>Solunum güçlüğü olan hastalarda nazotrakeal entübasyon uygulanabilir.</i>	165 (%57,3)	196 (%68,1)
	<b>Her Herediter anjioödem tanılı hasta için uzun süreli profilaksi düşünülmelidir.</b>	66 (%22,9)	18 (%6,3)
Soru 12) Herediter anjioödem teşhisi koyduğunuz/ön tanıda düşündüğünüz hastaları hangi uzmanlık alanı hekiminize yönlendiriyorsunuz?	<i>İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları</i>	272 (%94,4)	281 (%97,6)
	<b>Deri ve Zührevi Hastalıklar</b>	25 (%8,7)	6 (%2,1)
	<b>Romatoloji</b>	17 (%5,9)	2 (%0,7)
	<b>Yönlendirmiyorum, kendim takibini yürütüyorum.</b>	3 (%1)	4 (%1,4)

Hekimlerin eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara verdikleri cevapların dağılımları Tablo 4’de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

**Tablo 5.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara verilen doğru ve yanlış cevapların dağılımı

	Eğitim öncesi		Eğitim sonrası	
	Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Soru 2) Herediter anjioödem olan hastalarda hangileri doğrudur?	244 (%84,7)	44 (%15,3)	186 (%64,6)	102 (%35,4)
Soru 3) Herediter anjioödem klinik tablodan sorumlu ana mediatör nedir?	144 (%50)	144 (%50)	46 (%16)	242 (%84)
Soru 4) Herediter anjioödem hastalarının akut ataklarında hangi bulgu/bulgular görülebilir?	237 (%82,3)	51 (%17,7)	173 (%60,1)	115 (%39,9)
Soru 5) Herediter anjioödem hastalığının kalıtım şekli nedir?	189 (%65,6)	99 (%34,4)	102 (%35,4)	186 (%64,6)
Soru 6) Herediter anjioödem tanılı hastaların 1. derece akrabaları taranmalıdır?	81 (%28,1)	207 (%71,9)	16 (%5,6)	272 (%94,4)
Soru 7) Herediter anjioödem tanısında hangisi tarama testi olarak kullanılır?	246 (%85,4)	42 (%14,6)	135 (%46,9)	153 (%53,1)
Soru 8) Herediter anjioödem tanısını koymada ve tiplendirmede hangi testler kullanılır?	228 (%79,2)	60 (%20,8)	138 (%47,9)	150 (%52,1)
Soru 9) Herediter anjioödem ile ilgili hangisi/hangileri doğrudur?	168 (%58,3)	120 (%41,7)	121 (%42)	167 (%58)
Soru 10) Herediter anjioödem atak tedavisinde kullanılan tedavi ajanları nelerdir?	186 (%64,6)	102 (%35,4)	93 (%32,3)	195 (%67,7)
Soru 11) Herediter anjioödem tanılı hastaların tedavi protokolü ile ilgili hangisi/hangileri doğrudur?	137 (%47,6)	151 (%52,4)	101 (%35,1)	187 (%64,9)
Soru 12) Herediter anjioödem teşhisi koyduğunuz/ön tanıda düşündüğünüz hastaları hangi uzmanlık alanı hekiminize yönlendiriyorsunuz?	16 (%5,6)	272 (%94,4)	7 (%2,4)	281 (%97,6)

Hekimlerin eğitim öncesi ve eğitim sonrası sorulara doğru ve yanlış cevap verme oranları Tablo 5’de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

**Tablo 6.** Eğitim öncesine göre eğitim sonrasının değerlendirilmesi

	Min-Max	Ort±SS (medyan)
Eğitim öncesi bilgi düzeyi	0-11	4,49±2,14 (4)
Eğitim sonrası bilgi düzeyi	1-11	7,12±2,22 (7)
<b>P</b>		<b>0,000*</b>

*Wilcoxon Sign Test* \* $p < 0.05$

Eğitim öncesi bilgi düzeyi puanları 0 ile 11 arasında değişmekte olup ortalaması 4.49±2.14 ve medyanı 4'dür. Eğitim sonrası bilgi düzeyi puanları 1 ile 11 arasında değişmekte olup ortalaması 7.12±2.22 ve medyanı 7'dir.

Eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ;  $p < 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 7.** Bölümler arasında ve içinde eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyinin değerlendirilmesi

Bölüm	Eğitim öncesi bilgi düzeyi	Eğitim sonrası bilgi düzeyi	Eğitim öncesi-sonrası $p^2$
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
Acil tıp	(1-10)-(4±2,45 (3,5))	(4-11)-(7,03±2,11 (7))	<b>0,000*</b>
Aile hekimliği	(0-11)-(4,34±1,91 (4))	(2-11)-(7,31±1,97 (7))	<b>0,000*</b>
Dahiliye	(1-9)-(4,77±2,13 (4))	(1-11)-(6,89±2,26 (7))	<b>0,000*</b>
Dermatoloji	(3-8)-(6,6±1,78 (7,5))	(4-10)-(8,4±2,17 (9))	<b>0,008*</b>
Genel cerrahi	(1-9)-(3,05±2,04 (2,5))	(2-11)-(5,75±2,27 (5,5))	<b>0,000*</b>
Kadın doğum	(1-8)-(4,6±1,95 (4))	(3-11)-(6,55±2,12 (6,5))	<b>0,000*</b>
Pediyatri	(1-9)-(4,71±2,13 (4))	(2-11)-(7,75±2,29 (8))	<b>0,000*</b>
$p^1$	<b>0,000*</b>	<b>0,002*</b>	

<sup>1</sup>*Kruskal Wallis Test*

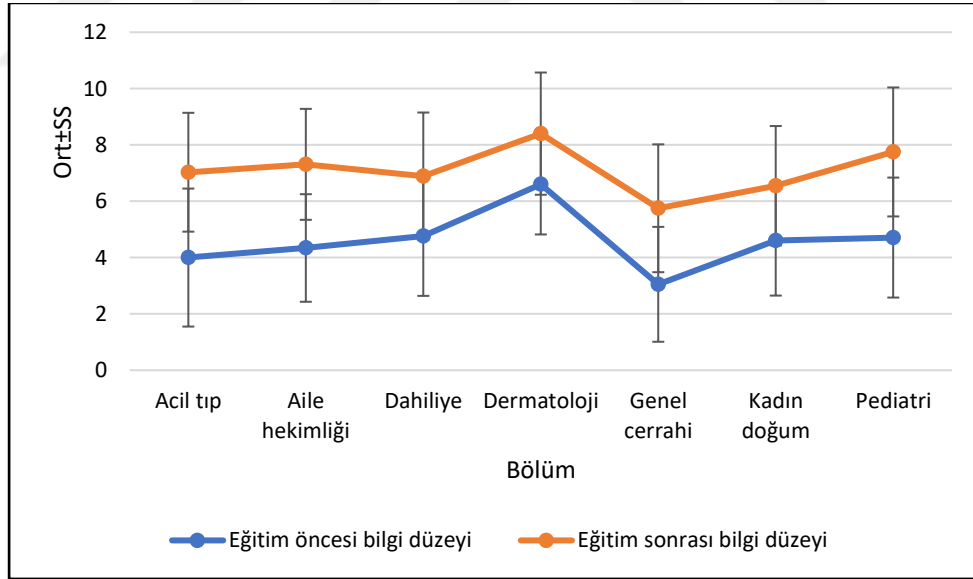
<sup>2</sup>*Wilcoxon Sign Test*

\* $p < 0.05$

Bölümler arasında eğitim öncesi bilgi düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p < 0.05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Genel Cerrahi bölümü eğitim öncesi bilgi düzeyi değerleri, Aile Hekimliği, Dahiliye, Dermatoloji, Kadın Doğum ve Pediyatri bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.008$ ;  $p_2:0.001$ ;  $p_3:0.000$ ;  $p_4:0.003$ ;  $p_5:0.001$ ;  $p < 0.05$ ). Dermatoloji bölümü eğitim öncesi bilgi düzeyi değerleri, Acil Tıp, Aile Hekimliği, Dahiliye, Kadın doğum ve Pediyatri bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.001$ ;

$p_2:0.003$ ;  $p_3:0.016$ ;  $p_4:0.012$ ;  $p_5:0.012$ ;  $p<0.05$ ). Diğer bölümler arasında eğitim öncesi bilgi düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Bölümler arasında eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.002$ ;  $p<0.05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Genel Cerrahi bölümü eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri, Acil Tıp, Aile Hekimliği, Dahiliye, Dermatoloji ve Pediatri bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.049$ ;  $p_2:0.006$ ;  $p_3:0.037$ ;  $p_4:0.001$ ;  $p_5:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Kadın Doğum bölümü eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri, Dermatoloji ve Pediatri bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.010$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Dahiliye bölümü eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri, Dermatoloji ve Pediatri bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.042$ ;  $p_2:0.045$ ;  $p<0.05$ ). Diğer bölümler arasında eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).



**Şekil 1.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

Acil Tıp bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ).

Aile Hekimliği bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Dahiliye bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Dermatoloji bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Genel Cerrahi bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Kadın Doğum bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Pediyatri bölümünde olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05) (Şekil 1).

**Tablo 8.** Daha önce herediter anjiödem tanılı hastası olma durumları arasında ve içinde eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyinin değerlendirilmesi

Daha önce herediter anjiödem tanılı hastası olma durumu	Eğitim öncesi bilgi düzeyi (Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	Eğitim sonrası bilgi düzeyi (Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	Eğitim öncesi-sonrası p <sup>2</sup>
Evet	(1-10)-(4,87±2,42 (4))	(2-11)-(7,59±2,23 (7,5))	<b>0,000*</b>
Hayır	(0-11)-(4,35±2,02 (4))	(1-11)-(6,95±2,19 (7))	<b>0,000*</b>
p <sup>1</sup>	<b>0,155</b>	<b>0,039*</b>	

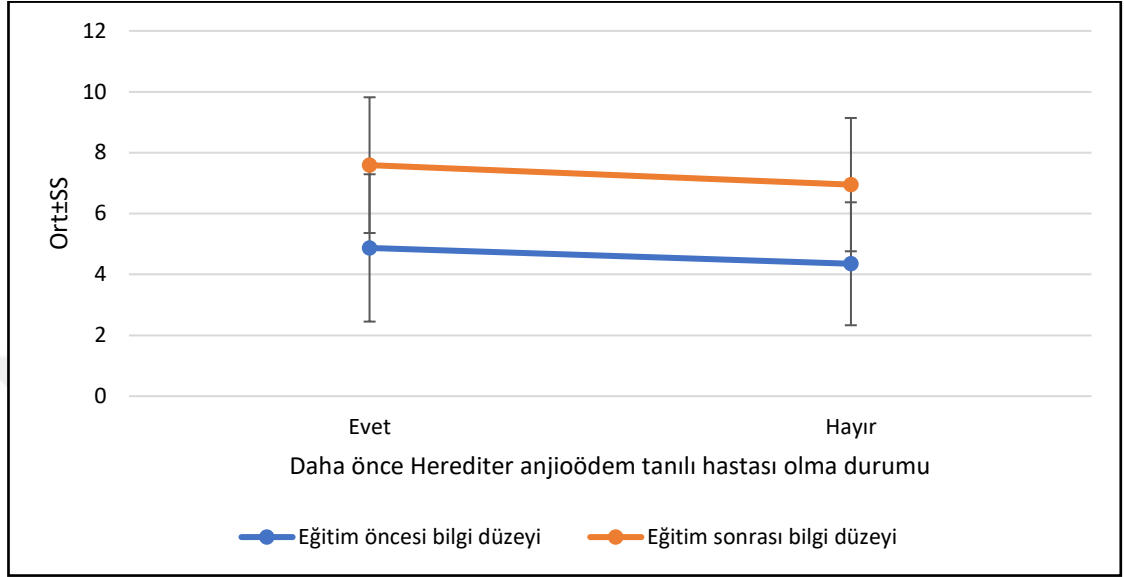
<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\*p<0.05 \*p<0.05

Daha önce HAÖ tanılı hastası olanlar ve olmayanlar arasında eğitim öncesi bilgi düzeyi puanı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Daha önce HAÖ tanılı hastası olanların eğitim sonrası bilgi düzeyi puanı değerleri daha önce HAÖ tanılı hastası olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.039; p<0.05) (Tablo 8).



**Şekil 2.** Daha önce Hereditör Anjioödem tanılı hasta olma durumuna göre eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

Daha önce HAÖ tanılı hastası olanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Daha önce HAÖ tanılı hastası olmayanlarda; eğitim öncesi bilgi düzeyleri değerlerine göre eğitim sonrası bilgi düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000; p<0.05) (Şekil 2).

**Tablo 9.** Tecrübe yılı ile eğitim öncesi ve sonrası bilgi düzeyi değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Tecrübe (yıl)	
	r	p
<b>Eğitim öncesi bilgi düzeyi</b>	0,076	0,196
<b>Eğitim sonrası bilgi düzeyi</b>	0,046	0,438

*Spearman's Rho Korelasyon Analizi*

Tecrübe yılı ile eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, HAÖ hakkında yapılandırılmış kısa süreli eğitimin, özellikle aile hekimleri başta olmak üzere farklı branşlardan hekimlerin bilgi düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, nadir hastalıkların tanı ve yönetiminde eğitimin etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın eğitim öncesi verileri, HAÖ'ye ilişkin temel kavramların hekimler tarafından yeterince bilinmediğini ortaya koymuştur. Bu durum, yalnızca bireysel eksiklik değil, aynı zamanda sistematik eğitim eksikliğinin göstergesi olarak yorumlanmalıdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış; hekimlerin çoğunun HAÖ hakkında eğitim almadığı ve hastalıkla ilgili temel bilgileri bilmediği ortaya konmuştur (120). Bu bulgular, farklı örneklerle yürütülen çalışmaların ortak bir problemi işaret ettiğini ve mesleki eğitim süreçlerinde HAÖ gibi nadir; fakat kritik hastalıkların yeterince ele alınmadığını göstermektedir. Çalışmamızın eğitim sonrası bulguları, bu eksikliğin uygun ve yapılandırılmış müdahalelerle giderilebileceğini kanıtlamaktadır.

Çalışmada yer alan hekimlerin bilgi düzeyleri eğitim öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırıldığında, ortalama bilgi puanının 4,49'dan 7,12'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Bu artış, eğitimin bilgi transferindeki etkinliğini ve HAÖ gibi nadir bir hastalığın tanınmasını artırmadaki rolünü açıkça göstermektedir. Özellikle tanı algoritmaları, ayırıcı tanı, tedavi yaklaşımı ve genetik danışmanlık gerekliliği gibi konularda eğitim sonrası kaydedilen ilerleme, eğitim içeriğinin doğrudan klinik pratiğe katkı sağlayabilecek nitelikte olduğunu ortaya koymuştur.

Hereditör Anjioödem kliniğinin çok çeşitli olması ve çoğu zaman diğer yaygın hastalıklarla karıştırılması nedeniyle tanı süreci gecikebilmekte ve bu gecikmeler hayatı tehdit edici sonuçlar doğurabilmektedir. Larinks ödemi, abdominal ataklar veya ekstremitelerdeki ödemleri gibi semptomlarla gelen hastaların uygun değerlendirme yapılmadan farklı tanılarla yönetilmesi, morbiditeyi ve sağlık sistemi maliyetlerini artırmaktadır. Bu çalışmada eğitim öncesi birçok hekimin HAÖ'nün ayırıcı tanısı konusunda bilgi eksikliği yaşadığı; ancak eğitim sonrası bu eksikliklerin önemli ölçüde giderildiği gözlenmiştir. Bu bulgular, benzer nitelikteki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında güçlü paralellikler göstermektedir. Zuraw ve Christiansen, hekim

farkındalığının HAÖ tanısında en belirleyici faktör olduğunu ve eksik bilginin tanı gecikmesine neden olduğunu bildirmiştir (121). Craig ve arkadaşları, pratisyen hekimlerin yalnızca üçte birinin HAÖ'nün semptomlarını doğru tanımlayabildiğini; tedavi algoritmaları hakkında bilgi sahibi olanların ise daha az olduğunu rapor etmiştir (122). Lumry ve arkadaşlarının çalışmasında, HAÖ hastalarının tanı alana kadar ortalama 4 ila 7 farklı hekime başvurduğu bildirilmiştir (123). Bork ve arkadaşları ise Almanya'da tanının konulmasının ortalama 8 yıl sürdüğünü ortaya koymuştur (124). Bizim çalışmamızda da bu sürecin önlenebilir olduğunu ve kısa süreli eğitimle farkındalığın artırılabilirliğini gösteren veriler elde edilmiştir.

Katılımcılara yöneltilen soruda bradikininin HAÖ'deki temel mediatör olduğunu bilenlerin oranı, eğitim öncesi %50 iken eğitim sonrası %84'e çıkmıştır. Bu bilgi, hastalığın patofizyolojisinin doğru anlaşılması açısından kritik olup tedavi seçimi ve acil müdahale yaklaşımlarında belirleyicidir. Tanıda ilk başvurulması gereken testin C4 düzeyi olduğunu bilenlerin oranı verilen eğitim ile %14,6'dan %53,1'e çıkmıştır. Bu artış, klinik tanıda uygun laboratuvar testlerinin bilinmesi ve doğru sıralamayla kullanılmasının hasta yönetimindeki önemini göstermektedir.

Eğitim sonrası hekimlerin %94,4'ü, HAÖ tanılı bireylerin birinci derece akrabalarının da taraması gerektiğini belirtmiştir. Eğitim öncesi %71,4 olan bu oran eğitim sonrasında belirgin olarak artmıştır. Bu soruda eğitim sonrası elde edilen bilgi artışı, hekimin hastaya sistematik ve bütüncül yaklaşımını etkilemiş ve birinci derece akrabaları da taramak gerektiği bilgisini kazandırmıştır. Bu da hekimin sadece bireyi değil, ailesini, genetik geçişi ve toplum sağlığını da düşünen bir yaklaşım kazandığını göstermektedir. Aile temelli risk analizi ve genetik geçişli hastalıklara karşı duyarlılığın artması, özellikle birinci basamak hekimliği açısından çok değerli bir çıkarımdır.

Elde edilen diğer dikkat çekici bulgular arasında, HAÖ'nün otozomal dominant geçişli bir hastalık olduğuna dair farkındalığın anlamlı düzeyde artması yer almaktadır. Bu bilgi, aile taraması ve genetik danışmanlık gibi ileri sağlık hizmetlerine yönlendirme yapılmasını mümkün kılmakta ve birey merkezli değil, aile merkezli sağlık hizmeti sunumuna olanak tanımaktadır. Bu açıdan özellikle aile hekimlerinin toplum temelli sağlık hizmetlerinde oynadığı rol daha da belirgin hale gelmektedir.

Hereditör Anjiyodem, çoğu zaman aile sağlığı merkezlerinde ya da acil servislere ortaya çıkan semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle sadece alerji ve immünoloji uzmanları değil, aile hekimleri, acil servis, dahiliye, pediatri gibi birinci ve ikinci basamak hizmetlerinde çalışan hekimlerin de bu hastalığı tanıyabilmeleri kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda çalışmamıza dahil edilen hekimlerin branş çeşitliliği, çalışmanın gücünü artıran bir unsurdur. Nitekim çalışmamızda, eğitim sonrası tüm branşlarda bilgi düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu da eğitim programlarının branş ayrımı gözetmeksizin uygulanabilir ve faydalı olduğunu göstermektedir.

Branşlara göre değerlendirildiğinde, en çarpıcı gelişmelerden biri aile hekimliği grubunda gözlenmiştir. Aile hekimlerinin eğitim öncesi ortalama puanı 4,34 iken, bu değer eğitim sonrası 7,31'e yükselmiştir. Bu bulgu, aile hekimlerinin eğitime açık olduklarını, klinik karar süreçlerine bu tür bilgileri hızla entegre edebildiklerini göstermektedir. Diğer branşlar incelendiğinde, HAÖ ile klinik olarak daha az karşılaşması beklenen kadın doğum ve genel cerrahi gibi alanlarda dahi, eğitim sonrası bilgi düzeyinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Bu durum, eğitimin yalnızca hedef gruba değil, tüm klinik branşlara yönelik faydalı olduğunu ve nadir hastalık farkındalığının multidisipliner bir konu olduğunu ortaya koymaktadır.

Özellikle acil müdahale gerektiren durumlarda HAÖ'nün uygun şekilde yönetilememesi, gereksiz entübasyon girişimleri, yanlışlıkla uygulanan steroid ve antihistaminik tedaviler gibi klinik açıdan riskli sonuçlara yol açabilmektedir. Çalışmamızın bulguları, kısa süreli eğitimin ardından hekimlerin bu tür yanlış uygulamalardan kaçınma konusunda daha bilinçli hale geldiğini ve hastaya özel yönetim planı oluşturma reflekslerinin geliştiğini ortaya koymuştur. Bu sonuç, Türkiye'den Altıparmak ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma ile de desteklenmektedir. Söz konusu çalışmada, HAÖ tanısı almış bireylerin önemli bir kısmının, tanı öncesinde yanlış klinik değerlendirmelerle uygun olmayan tedavi protokollerine maruz kaldıkları bildirilmiştir (125). Bu bağlamda, bizim çalışmamız bu tür hatalı yaklaşımların önlenilebilir olduğunu ve hedefe yönelik eğitimin bu konuda güçlü bir araç olabileceğini göstermektedir.

Aile hekimlerinin rolü sadece ilk tanı koyan hekim olmakla sınırlı kalmayıp aynı zamanda hastayı, ailesini ve sosyal çevresini yönetebilecek donanıma sahip

olmalarını gerektirmektedir. Bu çalışmada aile hekimlerinin klinik tanı becerilerinde anlamlı gelişme gözlenmiş ve bu grup hekimlerin HAÖ gibi nadir hastalıkları tanıma, yönlendirme ve danışmanlık yapma becerilerinin kısa süreli eğitimle dahi geliştirilebildiği ortaya konmuştur.

Bu çalışmanın temel üstünlüğü, farklı branşlardan geniş bir örneklem grubuyla gerçekleştirilmiş olması ve literatürde az sayıda olan müdahale tipi çalışmalardan biri olmasıdır. Aynı zamanda yalnızca teorik değil, klinik pratikteki karşılığı olan bilgilerin ölçülmesi, eğitim içeriğinin verimliliğini artırmış ve sonuçların klinik değerini yükseltmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, HAÖ eğitiminin uygulanabilirliğini, ölçülebilirliğini ve sürdürülebilirliğini göstermesi açısından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Eğitim materyalinin basit, doğrudan ve klinik örneklerle desteklenmiş olması, eğitim etkinliğini artıran unsurlar arasında yer almıştır. Bu durum, gelecekte yapılandırılacak eğitim programlarında içeriğin öz, amaca yönelik ve kolay erişilebilir olmasının önemini göstermektedir. Ayrıca çalışmada kullanılan broşür formatının zaman ve kaynak kısıtlılığı yaşayan hekimler açısından uygun bir araç olduğu da gözlenmiştir.

Çalışmanın güçlü yönlerine rağmen bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle araştırmamız tek merkezli ve belirli bir sayıda çalışan hekimlerle sınırlı kalmıştır. Bu durum, elde edilen sonuçların tüm sağlık sistemi geneline doğrudan genellenmesini zorlaştırmaktadır. Kullanılan eğitim materyali yalnızca broşür şeklindedir ve farklı öğrenme stillerine hitap eden (görsel, işitsel, uygulamalı) araçlar içermemektedir. Bu durum, bazı katılımcıların öğrenme sürecine tam olarak adapte olamamasına yol açmış olabilir. Bilgi düzeyi ölçümü kısa vadede yapılmış, eğitimin uzun dönemli etkisi değerlendirilmemiştir. Bilginin zamanla kalıcılığı, uygulamaya aktarılma düzeyi ve davranış değişikliği yaratıp yaratmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle uzun vadeli izleme çalışmaları yapılması gerekmektedir.

Tüm bu sınırlılıklar göz önüne alındığında, çalışma HAÖ farkındalığını artırmaya yönelik kısa süreli eğitimin etkisini ortaya koymakla birlikte, bu etkinin daha kalıcı ve yaygın hale gelmesi için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve çok boyutlu eğitim yaklaşımlarına ihtiyaç olduğu açıktır. Bu bulgular ışığında, HAÖ gibi nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir hastalıkta farkındalığın artırılması sadece

bireysel bilgi artışı değil, sağlık sisteminin genel işleyişine katkı sağlayacak bir eğitim stratejisi olduğunu ortaya koymaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen veriler, eğitim programının hekimlerin HAÖ ile ilgili temel bilgilerini, tanı ve tedavi yaklaşımlarını anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir.

Hereditör Anjioödem gibi nadir fakat potansiyel olarak hayatı tehdit eden hastalıklar konusunda tüm branşlara yönelik düzenli ve güncel tıbbi eğitim programları organize edilmelidir. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan aile hekimlerine yönelik hedeflenmiş eğitimler, erken tanı ve yönlendirme açısından kritik öneme sahiptir.

Hereditör Anjioödem tanı ve tedavi protokollerine yönelik ulusal düzeyde kolay erişilebilir, sade ve uygulanabilir kılavuzlar hazırlanmalıdır.

Hereditör Anjioödem hastalığı ve diğer nadir hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreçleri tıp fakültesi müfredatına ve uzmanlık eğitim programlarına dahil edilmelidir. Böylece erken dönemde farkındalık ve bilgi düzeyi artırılabilir.

Hereditör Anjioödem hastalarının tanı ve takibi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları uzmanları tarafından yürütülmektedir. Ancak hastaların ilk başvurdukları hekimler çoğunlukla aile hekimleri, acil servis, dahiliye veya pediatri branşlarındadır. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım teşvik edilmeli ve diğer branşlarla iş birliği mekanizmaları güçlendirilmelidir.

Sağlık profesyonelleri ve toplum düzeyinde HAÖ farkındalığını artırmaya yönelik bilgilendirici seminerler, el broşürleri ve dijital medya içerikleri hazırlanmalı, özellikle kırsal ve dezavantajlı bölgelerde görev yapan hekimlere ulaştırılmalıdır.

Hekimlerin bilgi düzeyinin zamanla gerileyebileceği göz önünde bulundurularak periyodik aralıklarla güncelleme eğitimleri yapılmalı ve bu eğitimler desteklenmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamız hem HAÖ hastalığının hekimler tarafından tanınma düzeyinin artırılmasında eğitimin etkili olduğunu göstermiş hem de sağlık hizmetlerinin niteliğini artırmak adına sürdürülebilir eğitim politikalarının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Bu kapsamda yapılacak her türlü sistematik eğitim

faaliyeti, hem hasta güvenliği hem de sağlık hizmetlerinin etkinliği açısından bryyuk katkı sağlayacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Jan;100(1):S13–8.
2. Özdemir Ö. Acil Serviste Herediter Anjioödem'e Yaklaşım. *Sakarya Medical Journal*. 2020 Mar 16;
3. Özdemir Ö., Elmas B. Türkiye'de Bir Şehirde İndeks Herediter Anjioödem Hastalarının Uzak ve Yakın Test Edilmemiş Akrabalarında Herediter Anjioödem Prevalans ve Klinik Belirtileri. *JAREM*. 2017;7(2):51–7.
4. Duksal F. Herediter anjioödem: Epidemiyoloji. *Herediter Anjioödem: Tanı ve Tedavide Yenilikler 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri*. 2022;5–9.
5. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2005 Apr;94(4):498–503.
6. Zanichelli A, Farkas H, Bouillet L, Bara N, Germenis AE, Psarros F, et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug 31;61(1):77–83.
7. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019 Dec 25;15(1):72.
8. Khan DA. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. Vol. 32, *Allergy and Asthma Proceedings*. 2011. p. 1–10.
9. Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Jan 1;100(1):S2–6.
10. Özdemir Ö, Adresi Y, Tarihi G. Mast Hücre-Aracılı (Histaminerjik) Anjioödeme Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı Approach to Mast Cell-Mediated (Histaminergic) Angioedema: Clinical Spectrum and Diagnosis. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2019;9(3):369–78.
11. Margaglione M, D'Apolito M, Santocroce R, Maffione AB. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. Vol. 49, *Clinical and Experimental Allergy*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1395–402.
12. Doğru M. Herediter Anjioödem: Genel Bilgiler, Tarihçe, Ülkemizdeki Durum. *Türkiye Klinikleri*. 2022;1–4.
13. Davis AE, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Mol Immunol*. 2008 Oct;45(16):4057–63.
14. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med*. 1963 Jul;35(1):37–44.
15. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med*. 2019 Jul 2;80(7):391–8.
16. Sadi Aykan F, Çölkesen F, Arslan Ş. Herediter Anjioödem. *Mev Med Sci*. 2022;2(1):27–37.

17. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Nov 1;33(6):145–56.
18. Ozdemir O, Elmas B. Prevalence and Clinical Manifestations of Hereditary Angioedema in Untested Close and Distant Blood Relatives of Hereditary Angioedema Index Patients in a City, Turkey. *Journal of Academic Research in Medicine.* 2017 Aug 24;7(2):51–7.
19. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
20. A. Bygum. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey . *British Journal of Dermatology.* 2009 Nov 1;161(2009):1153–8.
21. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008 Aug 1;45(13):3536–44.
22. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Tosi M. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000 Dec 1;106(6):1147–54.
23. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2020 Mar 19;382(12):1136–48.
24. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020 Jan 22;41(1):38–57.
25. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *The Lancet.* 2000 Jul;356(9225):213–7.
26. Lewis LM. Angioedema: Etiology, Pathophysiology, Current and Emerging Therapies. *J Emerg Med.* 2013 Nov;45(5):789–96.
27. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021 Oct;148(4):1041–8.
28. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med.* 2019 Dec;39(4):579–90.
29. Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans.* 2004 Feb 1;32(1):21–7.
30. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2008 Sep 4;359(10):1027–36.
31. Davis AE. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2008 Jan;100(1):S7–12.
32. Davis AE. Mechanism of Angioedema in First Complement Component Inhibitor Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006 Nov;26(4):633–51.
33. Moellman JJ, Bernstein JA. Diagnosis and Management of Hereditary Angioedema: An Emergency Medicine Perspective. *J Emerg Med.* 2012 Aug;43(2):391–400.
34. Kılıç M. Herediter Anjioödem: Patofizyoloji. Herediter Anjioödem: Tanı ve Tedavide Yenilikler 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri. 2022;10–7.

35. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jun;119(6):1497–503.
36. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999 Dec;104(6):1321–2.
37. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(6):S03–7.
38. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(6):S43–6.
39. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Jan;100(1):13–8.
40. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med*. 2019 Jul 2;80(7):391–8.
41. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;137(2).
42. Agostoni A, Aygorenpursun E, Binkley K, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Sep;114(3):S51–131.
43. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):267–74.
44. Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Nov;26(4):653–68.
45. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients With Hereditary Angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000 Apr;75(4):349–54.
46. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Jan;100(1):S30–40.
47. Davis AE. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. *Clinical and Molecular Allergy*. 2008 Dec 14;6(1):2.
48. Mormile I, Palestra F, Petraroli A, Loffredo S, Rossi FW, Spadaro G, et al. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Bradykinin-Mediated Angioedema: Old and New Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12184.
49. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med*. 1997 Jan 31;241(1):39–46.
50. Frank MM. Hereditary Angioedema: the Clinical Syndrome and Its Management. *Ann Intern Med*. 1976 May 1;84(5):580.
51. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Sep;130(3):692–7.

52. Dikici Ü, Özdemir Ö. Herediter anjioödem:Çocuklarda tanı. Herediter Anjioödem: Tanı ve Tedavide Yenilikler1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri. 2022 Dec;18–22.
53. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002 Feb 1;55(2):145–7.
54. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, Cervenak L, Varga L. “Nuts and Bolts” of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Oct 3;51(2):140–51.
55. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organization Journal.* 2022 Mar;15(3):100627.
56. Mete Gökmen N., Rodríguez-Alcalde C., Gülbahar O., Lopez-Trascasa M., Onay H., López-Lera A. Novel homozygous variants in the SERPING1 gene in two Turkish families with hereditary angioedema of recessive inheritance. *Immunol Cell Biol.* 2020 Aug;98:693–9.
57. Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopeztrascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006 Dec;118(6):1330–5.
58. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):300–13.
59. Özdemir O. Acil serviste herediter anjioödem’e güncel yaklaşım. *Sakarya Med J.* 2020;10(1):151–61.
60. Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How Not to Be Misled by Disorders Mimicking Angioedema: A Review of Pseudoangioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):163–70.
61. Sadi Aykan F, Çölkesen F, Arslan Ş. Herediter Anjioödem . *Mev Med Sci .* 2022;1(2):27–37.
62. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med.* 2012 Dec 6;5(1):39.
63. Manning ME. Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(6):S22–5.
64. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Jan;60(1):35–43.
65. Özdemir Ö. Novelties in Hereditary Angioedema Patho-physiology. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2019;
66. Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(6):S18–21.
67. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017 Dec 13;10(1):15.
68. Özdemir O. Tekrarlayan anjiyoödem atakları ile başvuran hastaya akılcı yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi .* 2019;2(11):64–73.
69. Tachdjian R, Johnston DT. Angioedema: differential diagnosis and acute management. *Postgrad Med.* 2021 Oct 3;133(7):765–70.

70. Buck A, Christensen J, McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 Jan;5(1):36–46.
71. Ozdemir O. New developments in type of hereditary angioedema with normal C1-inhibitor level. *MOJ Immunol* 2019;7(1):1-2. 2019;1(7):1–2.
72. Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(21):2391–5.
73. Burgdorff KEDTBT. Superior Vena Cava Syndrome: An Important Differential Diagnosis in Patients with Facial Edema. *Acta Derm Venereol*. 2001 Jun 1;81(3):205–6.
74. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin Dermatol*. 2014 Jan;32(1):116–24.
75. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (B Aires)*. 2021 Oct 1;57(10):1049.
76. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):619–27.
77. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014 Aug 9;25(5):420–7.
78. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res*. 2017 Jul 24;6:1205.
79. Gulbahar O. Herediter Anjiyoödem. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* . 2014;7(2):31–8.
80. Süleyman A, Tamay Z, Güler N. Herediter anjiyoödem: Çocuklarda tedavi. *Herediter Anjiyoödem: Tanı ve Tedavide Yenilikler 1 Baskı Ankara : Türkiye Klinikleri*. 2022;22–7.
81. Herediter Anjiyoödem Tedavisinde Kullanılmakta olan İlaçlar. *Herediter Anjiyoödem Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi*. 2022;105–9.
82. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Craig TJ, Fitts D, Kalfus I, et al. Nanofiltered C1 Esterase Inhibitor for Treatment of Laryngeal Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Nov 1;27(6):517–21.
83. Özdemir Ö. Current and Future Therapy of Hereditary Angioedema. *South Clin Istanbul Eurasia*. 2020;
84. Lumry W, Templeton T, Omert L, Levy D. Advances in Hereditary Angioedema: The Prevention of Angioedema Attacks With Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy. *Journal of Infusion Nursing*. 2020 May;43(3):134–45.
85. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents – A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 Nov 16;31(8):974–89.
86. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Feb 16;31(1):1–16.
87. Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, Petkova E, Staevska M. Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future. *Balkan Med J*. 2021 Mar 10;38(2):89–103.
88. Gümüşburun R, Mete Gökmen N. Erişkinlerde tedavi (atak ve profilaksi). *Herediter Anjiyoödem: Tanı ve Tedavide Yenilikler 1 Baskı Ankara:Türkiye Klinikleri*. 2022;35–44.

89. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev.* 1992 Mar;44(1):1–80.
90. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2010 Aug 5;363(6):523–31.
91. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):484.e1-484.e4.
92. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, 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 Jan;100(1):S30–40.
93. Ajewole O, Lanlokun M, Dimanche S, Craig T. Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2021 May 1;42(3):205–13.
94. Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(6):S30–4.
95. Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal Management of Hereditary Angioedema: Shared Decision-Making. *J Asthma Allergy.* 2021 Feb;Volume 14:119–25.
96. Craig T, Busse P, Gower RG, Johnston DT, Kashkin JM, Li HH, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018 Dec;121(6):673–9.
97. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *New England Journal of Medicine.* 2017 Feb 23;376(8):717–28.
98. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of Plasma Kallikrein by a Highly Specific Active Site Blocking Antibody. *Journal of Biological Chemistry.* 2014 Aug;289(34):23596–608.
99. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021 Jul;148(1):164-172.e9.
100. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic Acid Therapy in Hereditary Angioneurotic Edema. *New England Journal of Medicine.* 1972 Aug 31;287(9):452–4.
101. Ertuna E, Gökmen NM. Herediter anjiyoödem tedavisi. *Herediter Anjiyoödem 1 Baskı İzmir: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz Tic Ltd Şti.* 2022;39–79.
102. Valerieva A, Staevska M, Jesenak M, Hrubiskova K, Sobotkova M, Zachova R, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor as short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Feb;8(2):799–802.
103. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2014 Aug;113(2):198–203.
104. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021 Dec;148(6):1526–32.

105. Gower RG, Lumry WR, Davis-Lorton MA, Johnston DT, Busse PJ. Current options for prophylactic treatment of hereditary angioedema in the United States: patient-based considerations. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May 1;33(3):235–40.
106. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2015 Apr;114(4):281-288.e7.
107. Tse KY, Zuraw BL, Chen Q, Christiansen SC. Anabolic androgen use in the management of hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2017 Apr;118(4):456-460.e1.
108. Can PK, Degirmentepe EN, Etikan P, Kiziltaç K, Gelincik A, Demir S, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organization Journal.* 2021 Jul;14(7):100554.
109. Balla Z, Ignác B, Varga L, Köhalmi KV, Farkas H. How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug 3;61(1):50–9.
110. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test—A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy.* 2020 May 6;75(5):1165–77.
111. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne).* 2017 Dec 4;4.
112. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):300–13.
113. Manson AL, Price A, Dempster J, Clinton-Tarestad P, Greening C, Enti R, et al. In pursuit of excellence: an integrated care pathway for C1 inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2013 Jun 6;173(1):1–7.
114. Mühlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016 Jun;41(4):366–71.
115. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010 Dec 28;6(1):21.
116. Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, et al. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(1):21–8.
117. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Dec 10;13(1):51.
118. Paige D, Maina N, Anderson JT. Hereditary angioedema: Comprehensive management plans and patient support. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(6):S38–42.
119. Boccon-Gibod I. Angioedèmes héréditaires : traitements et éducation thérapeutique. *Presse Med.* 2015 Jan;44(1):78–88.

120. Kara B, Yıldız Z, Doğan M. Hekimlerin herediter anjioödem hakkındaki bilgi düzeyi: Türkiye genelinde yapılan bir anket çalışması. *Turk J Med Sci.* 2023;53(1):45–52.
121. Zuraw BL, Christiansen SC. How physicians can reduce the burden of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2012;1(1):61–6.
122. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):3.
123. Lumry WR, Settipane RA, White M. Health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):260–4.
124. Bork K, Wulff K, Witzke G. Hereditary angioedema: a decade of experience with C1-inhibitor concentrate. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1176–83.
125. Altıparmak E, Demirtaş A, Usta G. Türkiye’de herediter anjioödem tanı sürecinin değerlendirilmesi. *Ulus Alerji İmmünol Arş.* 2020;29(2):98–104.

