



# Mast Hücre Aracılı Anjioödem

## Mast Cell Mediated Angioedema

 Mehmet Kılınç<sup>1</sup>,  Fatih Çölkesen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

#### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 8 Haziran 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 18 Ağustos 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

#### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Kılınç,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

e mail: mehmet915002@hotmail.com

**Açıklama/Disclosure:** Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

#### ÖZET

Anjioödem; plazma sıvısının interstisyel dokulara ekstrasvazyonundan kaynaklanan, kendi kendini sınırlayan, subkutan veya submukozal dokuların lokalize şişliğidir. Anjioödem, mast hücre aracılı, bradikinin aracılı ve idiopatik olarak meydana gelebilir. Mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinden ayrılan önemli özellikleri sitoplazmalarında çok sayıda granül bulundurmalarıdır. Çeşitli alerjenler (ilaçlar, venom, lateks, gıdalar, radyokontrast maddeler vs) tarafından mast hücrelerinin uyarılması ile depo halinde bulunan bu granüller ve yeni üretilen mediatörler dolaşıma salınır. Mast hücre aracılı anjioödem bradikinin aracılı anjioödemden ayırt edilmesi önemlidir. Mast hücreli anjioödem glikokortikoid, antihistaminik ve adrenaline tedavisine cevap verir. Bu derlemede mast hücre aracılı anjioödem tablosunun klinik özellikleri, patofizyolojisi, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavi şekillerinden bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anjioödem, mast hücre, histamin

#### ABSTRACT

Angioedema; It is a self-limiting, localized swelling of subcutaneous or submucosal tissues resulting from extravasation of plasma fluid into interstitial tissues. Angioedema can occur as mast cell mediated, bradykinin mediated and idiopathic. The most important feature of mast cells that distinguish them from other cells of the immune system is that they have a large number of granules in their cytoplasm. With the stimulation of mast cells by various allergens (drugs, venom, latex, foods, radiocontrast substances, etc.), these granules in storage and newly produced mediators are released into the circulation. It is important to distinguish mast cell mediated angioedema from bradykinin mediated angioedema. Mast cell angioedema responds to glucocorticoid, antihistamine and adrenaline treatment. In this review, the clinical features, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis and treatment modalities of mast cell mediated angioedema are discussed.

**Key words:** Angioedema, mast cell, histamine



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kılınç M, Çölkesen F. Mast Hücre Aracılı Anjioödem. Mev Med Sci. 2023;3(1): 27-34

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

## GİRİŞ

Anjioödem subkutan veya submukozal dokuların kendi kendini sınırlayan, enflamatuar olmayan lokalize şişliğidir. Vasküler bütünlük kaybına bağlı olarak plazma sıvısının interstisyuma ekstravazasyonundan kaynaklanmaktadır. Anjioödem tek başına olabilir, ürtikere eşlik edebilir veya anafilaksinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. Anjioödem nedenleri, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak mast hücre aracılı etyolojiler, bradikinin aracılı etyolojiler ve mekanizması bilinmeyen etyolojiler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Mast hücre aracılı anjioödemde (MHAAÖ) histamin en önemli mediatörlerden biridir, bu nedenle histaminerjik anjioödem olarak da adlandırılmaktadır (1).

## EPIDEMIOLOJİ

Hem yetişkinleri hem de çocukları etkilemesine ve nadir bir hastalık olmamasına rağmen anjioödem epidemiyolojisine ilişkin veriler sınırlıdır. ABD' de yapılan çalışmalarda ve Dünya Alerji Organizasyonu'nun bildirdiği çalışmalarda toplumda ürtikerli anjioödem prevalansı %20-25 olarak tespit edilmiştir (2, 3). Anjioödem kadınlarda ve yetişkinlerde daha sıktır. MHAAÖ bradikinin aracılı anjioödem (BAAÖ) göre daha sık görülmektedir (4).

## ANJIOÖDEM PATOGENEZİ

Ödem genellikle, normal damar sistemi varlığında intrakapiller basınçta bir artış veya plazma onkotik basıncında bir azalma (şiddetli hipoalbumineminin herhangi bir nedeni) gibi starling kuvvetlerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Vücudun yerçekimine bağlı kısımlarını etkiler ve sıvı bu bölgelerde simetrik olarak toplanır (4, 5).

Anjioödem ise, kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer hastalığı (örneğin; kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, venöz tıkanıklık) ile ilişkili ödemden farklıdır. Anjioödem, plazma sıvısının dokulara geçmesine izin veren vasküler bütünlük kaybından kaynaklanır. Damar sisteminin enflamatuar araçılara maruz kalması, kılcal damarların ve venüllerin

genişlemesine ve geçirgenliğinin artmasına neden olur. Plazma sıvısı, damar sisteminin değiştiği alanlarda asimetrik olarak toplanır. Bu alanlar(yüz, larenks, bağırsak duvarı ) tipik olarak yerçekimine bağlı değildir (6).

## MAST HÜCRE ARACILI ANJIOÖDEM PATOFIZYOLOJİSİ

Mast hücreleri immünolojik veya non-immünolojik olarak uyarılabilir. İmmünolojik uyarım immunoglobulin (Ig) E aracılı veya IgE aracısız olabilmektedir. Mast hücre aktivasyonu en sık IgE aracılı tip I hipersensitivite reaksiyonu olarak görülmektedir (6). Mast hücreleri ilaçlar, gıdalar, venom, parazit, bakteri, travma, sıcak, soğuk, basınç gibi değişik uyaranlar ile aktive olur. Uyarı sonrası oluşan ligandlar mast hücreleri üzerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanır. Ligand olarak IgE Fc epsilon RI'e, IgG ise Fc gama RIII'e bağlanır. Böylelikle mast hücreleri aktive olur. Mast hücreleri hızlı olarak (anafilaktik tip) veya daha yavaş bir şekilde degranüle olabilir. Mast hücrelerinin aktive olması ile depo ve yeni üretilen mediatörler dolaşıma salınır. Histamin en önemli depo mediatördür ve dakikalar içerisinde dolaşıma salınır. Histamin ile birlikte salınan tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, proteazlar, proteoglikanlar vasküler geçirgenlik üzerine güçlü etkilidirler ve alerjik hastalıkların meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. Yeni üretilen mediatörler dakikalar içerisinde salınan lökotrienler ve prostoglandinler gibi lipid mediatörler iken diğerleri saatler içerisinde salınan interlökinler, TNF-alfa, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokin ve kemokinlerdir. Mast hücrelerinden salınan depo ve yeni üretilen mediatörler ile birçok farklı etki ortaya çıkar (Tablo 1). En önemli mast hücre mediatörü olan histaminin salınmasıyla vasküler geçirgenlik artışı, düz kaslarda kasılma ve nörojenik vazodilatasyon görülür (7).

## ETYOLOJİ

Anjioödem nedenleri, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 2):

**Tablo 1.** Mast hücre mediatörleri ve temel biyolojik etkileri

Mediatör	Biyolojik Etki
Histamin	Vazodilatasyon, düz kasların kasılması, nörojenik vazodilatasyon
Triptaz	İnflamasyon, ağrı, doku hasarı
Heparin, Heparin sülfat	Anjiogenez, koagülasyon
Kondroitin sülfat	Dokunun yeniden şekillenmesi(remodelling)
Kimaz	İnflamasyon, ağrı, doku hasarı
Karboksipeptidaz	Enzim parçalanması
β-glukorinidaz	Ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi
Katepsinler	Patojenlerin öldürülmesi, dokunun yeniden şekillenmesi
Lökotrienler ve prostoglandinler	İnflamasyon, lökosit göçü, endotel adhezyonu, düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlikte artış
PAF	Nötrofil ve trombosit aktivasyonu,damar geçirgenliğinde artış ve hipotansiyon

PAF, Platelet aktive edici faktör

**Tablo 2.** Anjioödem Nedenleri

Mekanizma	Patofizyoloji	Örnekler
Mast hücre aktivasyonu: •Genellikle kaşıntı ve ürtiker ile ilişkilidir. Alerjik reaksiyon veya anafilaksinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir.	IgE aracılı mast hücre aktivasyonu (tip 1 aşırı duyarlılık)	Gıdalara,ilaçlara,latekse,böcek sokmalarına ve diğer alerjenlere alerjik reaksiyonlar Opioidler, radyokontrast ajanlar
Bradikinin üretimi: •Kaşıntı veya ürtikerle ilişkili değildir. Bağırsak duvarı ödemeine bağlı abdominal semptomlarla kendini gösterebilir.	Doğrudan mast hücre aktivasyonu Araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar	Aspirin ve diğer NSAİİ
İdiopatik: Klinik özellikler-Değişken Bazen ürtikerle ilişkilendirilir.	İmmünolojik ve diğer IgE aracılı olmayan mast hücre aktivasyonu Bradikinin yıkılmasında rol oynayan enzimlerin inhibisyonu Mutasyona bağlı olarak C1 INH eksikliği veya fonksiyon bozukluğu	İdiopatik histaminerjik anjioödem, sıklıkla kr.spontan ürtiker veya uyarılabilir ürtiker ile ilişkili. ACE-i, DPP-4 inhibitörleri Hereditör anjioödem(kalıtsal C1 INH eksikliği veya disfonksiyonu olarak da bilinir)
	Anti-C1 INH antikoru veya alta yatan bir malignite nedeniyle C1 INH eksikliği veya disfonksiyonu Faktör XII, plazminojen ve anjiopoetin-1 mutasyonu	Akkiz (kazanılmış) C1 INH eksikliği Normal C1 INH ile hereditör anjioödem
		İdiopatik non-histaminerjik anjioödem Enfeksiyonlar (özellikle çocuklarda) Hipereozinofilik sendrom Gleich sendromu İlaçlar; kalsiyum kanal blokerleri, fibrinolitik ajanlar, bitkisel ilaçlar Ürtikeryal vaskülit

Ig, immüoglobulin; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar; ACE-İ, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; DPP-4, Dipeptidil peptidaz-4; C1 INH, C1 inhibitörü

1)MHAAÖ çoğu vakada ürtiker ve/veya kaşıntı ile ilişkilidir.

2)BAAÖ ürtiker ve /veya kaşıntı ile ilişkili değildir ve diğer anjioödem türlerinden farklı şekilde teşhis ve tedavi edilir.

3)Bilinmeyen mekanizma (İdiopatik)

BAAÖ, ürtiker veya diğer alerjik reaksiyon semptomları ile ilişkili değildir. Genellikle 24 ila 36 saat arasında gelişir ve iki ila dört gün içinde çözülür. Bu tür anjioödemde, tetikleyici ile semptomların başlangıcı arasındaki süre genellikle belirgin değildir. Bir örnek olarak, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) ile indüklenen anjioödemde, şişlik ilaçların başlanmasından veya doz arttırılmasından sonraki bir hafta içinde veya daha uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkabilir (8).

MHAAÖ etyolojisinde reaksiyonun IgE aracılı,direkt mast hücre uyarımına bağlı veya araşidonikasit metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olmasına göre farklı ajanlar yer alabilir.

**IgE aracılı reaksiyon:** Genellikle alerjene maruz kaldıktan sonra dakikalar ila iki saat arasında gerçekleşir (gıdalar, ilaçlar vs.). Cilt testi ve in vitro testler tanıda yardımcı olur. Bununla birlikte, bazı IgE aracılı alerjik reaksiyonların başlangıcı

yemekten 2 ila 6 saate kadar gecikir ve belirgin anjioödem tablosuna yol açabilir (Kuzu eti ve sığır etine karşı alerjik reaksiyonlar gibi) (9).

**Direkt mast hücre uyarımı:** Mast hücreleri, opiatlar ve radyokontrast madde gibi ajanlar tarafından proinflamatuar mediatörlerini salmak üzere spesifik olmayan bir şekilde uyarılabilir. Bu tip anjioödemde çoğu durumda ürtiker eşlik eder. IgE aracılı değildir. Cilt testleri ve in vitro testler tanıda nadiren yardımcı olur (10).

Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Aspirin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler akut ürtiker / anjioödemde neden olabilir ve kronik ürtiker / anjioödemini şiddetlendirebilir. NSAİİ'ler, mast hücreleri ve diğer lökositler içinde araşidonik asitten prostaglandin oluşumuna aracılık eden siklooksijenaz (COX)-1 enzimini inhibe eder. NSAİİ uygulaması, duyarlı kişilerde anjioödemde yol açan proinflamatuar aracılardan oluşumunda artışa neden olur. Hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini seçici olmayan bir şekilde inhibe eden NSAİİ'ler (aspirin, ibuprofen ve diğerleri), bu etkiyi potansiyel olarak indükleyebilir ve hastalar sıklıkla birden fazla ajana tepki gösterir. Selekoksisib gibi seçici COX-2 inhibitörleri, seçici

**Tablo 3.** Mast Hücre Aracılı Anjioödem Nedenleri**a) IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonlar**

Gıdalar

İlaçlar (antibiyotikler, lokal anestezi, hormonlar)

Böcek ısırıkları, venom

Lateks

Gıdalar (meyve ve sebzeler), hayvan tükürüğü

**b) Doğrudan mast hücre mediatör salımı**

Opiatlar

Kas gevşetici ajanlar (süksinilkolin, kürar)

Radyokontrast ajanlar

**c) Mast hücrelerindeki araziidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar**

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler

Ig, immünoglobulin; NSAİİ, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

olmayan NSAİİ'lere reaksiyon gösteren çoğu hasta tarafından tolere edilir (11). MHAAÖ'nün başlıca nedenleri tablo 3'te özetlenmiştir.

**KLİNİK ÖZELLİKLER****Anjioödem Genel Özellikleri**

Anjioödem tipik olarak yüz, dudaklar, ağız ve boğaz, larenks, uvula, ekstremiteler ve ürogenital bölgeleri etkileyebilir.

**Anjioödem klinik olarak aşağıdaki özelliklerle diğer ödem türlerinden ayırt edilebilir:**

- Dakikalar ile saatler arasında başlangıç gösterir, saatler ile birkaç gün içinde spontan çözülür ve asimetrik dağılım gösterir.

- Yerçekimine bağlı olmayan alanları tutma eğilimindedir.

- Yüz, dudak, larenks ve bağırsak tutulumu görülebilir.

- Bazı anjioödem formlarının diğer alerjik reaksiyon veya anafilaksi belirtisi ve semptomları ile ilişkisi bulunabilir.

Larenks ödemi hızla (dakikalar içinde) veya birkaç saat içinde daha yavaş gelişebilir. Erken belirtiler arasında ses kısıklığı, boğaz sıkışması ve yutma güçlüğü bulunur.

Dudaklar, dil ve uvula, anjioödemden etkilenebilen ve hava yolu tehlikesine neden olabilecek diğer yapılardır. ACE-İ'nin neden olduğu anjioödem en sık dudaklarda, dilde veya yüzde şişlik ile ortaya çıkar, ancak diğer anjioödem nedenleri de bu yapıları etkiler (12). Aksine, ağız tabanının şişmesi daha çok tümörler, enfeksiyonlar veya taş oluşumundan kaynaklanmaktadır (13). Anjioödem yoğun kaşıntılı ürtikeryal lezyonlarla ilişkili olmadığı sürece kaşıntı yoktur. Deri ya normal renktedir ya da hafif eritematözdür. Hafif ağrı ve sıcaklık artışı olabilir, ancak bunlar selülitin ağrı ve sıcaklığından çok daha az belirgindir. Sürtünme veya kaşıma nedeniyle oluşan travma olmadığı sürece, anjioödem ciltte iz bırakmadan iyileşir. Bağırsak duvarını etkileyen anjioödem, bazen bulantı, kusma ve /veya ishalin eşlik ettiği kolik karın ağrısı olarak kendini gösterebilir. Bağırsak duvarı ödemi genellikle abdominal bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi

ile görüntülenebilir. Bağırsak duvarı anjioödemini bazen ACE-İ kullanan hastalarda ve sıklıkla kalıtsal veya edinilmiş C1 inhibitörü eksikliği olanlarda görülür. Bu ilaçları alan bir yetişkinde ACE-İ'lerinden şüphelenilmeli ve eğer kullanıyorsa kesilmelidir (14-18).

**Mast Hücre Aracılı Anjioödem Klinik Özellikleri**

Anjioödem en sık ürtikerin de eşlik ettiği MHAAÖ olarak görülür. MHAAÖ genellikle alerjene maruz kaldıktan birkaç dakika sonra başlar, birkaç saat içinde oluşur ve 24 ila 48 saat içinde düzelir (Şekil 1). Beraberinde ürtiker, kızarıklık, kaşıntı, flashing, bronkospazm, hipotansiyon gibi durumlar eşlik edebilir. Bu anjioödem formu patolojik olarak ürtikere benzer, ancak çoğunlukla yüz veya ağız tutan dermisin ve deri altı dokuların daha derin seviyelerinde yer alır (19). Antihistaminik ve glukokortikoid tedavisine yanıt verir. Ancak anafilaksi durumunda anjioödemle karşılaşılırsa adrenalini en önemli müdahaledir. MHAAÖ'nün klinik özellikleri tablo 4'de özetlenmiştir.

**MAST HÜCRE ARACILI ANJIOÖDEM KLİNİK TABLOLARI****Akut Tablolar (7)**

1) Akut ürtiker ve anjioödem: IgE aracılı mekanizma ile ortaya çıkar. Deri, periorbital alan, yüz, dudak, genital organlar ve ekstremiteler tutulur. Larenks, dil ve boğazda mukozal ödeme bağlı dispne görülebilir. Kaşıntılı şişlik 24 saat içerisinde yatıştır, relaps sıklığı. Ürtiker eşlik edebilir ve yaklaşık 1-3 hafta arasında iyileşir.

2) Akut ürtiker ve anjioödem eşliğinde anafilaksi: Akut ürtiker ve anjioödem tablosuna ek olarak birden fazla sistem (solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem) tutulur ve anafilaksi görülebilir.

3) Akut izole anjioödem (ürtikersiz): Beraberinde ürtiker görülmez.

**Kronik Tablolar**

1) Kronik ürtiker (spontan/ uyarılabilir) ve anjioödem: Kronik spontan ürtiker vakalarının yaklaşık %30'unda

**Tablo 4.** Mast Hücre Aracılı Anjioödem Başlıca Nedenleri

<b>Klinik özellikler</b>	
Süre	Hızlı oluşur ve 24-48 saat içinde tipik olarak kaybolur.
Deri tutulumu	Vakaların yaklaşık yarısında anjioödem ürtiker eşlik eder ve cilt lezyonları kaşıntılıdır.
Risk faktörü	Atopiklerde sık olarak görülür.
Organ tutulumu	Bölgesel olup bazen de önemli iç organları tutabilir.
Tetikleyiciler	İlaç, gıda, lateks, venom, opioidler ve radyokontrast ajanlar
Tedavi yanıtı	Antihistaminik, steroid, adrenalin tedavilerine yanıtı iyidir.
Diğer belirtiler	Alerjen oral olarak alınmışsa karın ağrısı, kusma gibi semptomlar ortaya çıkabilir.

Ig, immünoglobulin; NSAİİ, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

anjioödem görülebilir. Kronik uyarılabilir ürtiker de anjioödem ile birlikte görülebilir. Fiziksel uyarımlarla meydana gelebilen ısı-temas ürtikeri, soğuk, gecikmiş basınç, vibratuar veya solar ürtikere eşlik eden anjioödem mast hücre aracılı meydana gelebilir (Şekil 2). Kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikeri beraberinde en sık anjioödem geliştiği ürtiker tipleridir (20).

2) Kronik rekürren izole anjioödem (21)

**Hereditör ve edinilmiş olarak gruplandırılır ve mast hücre aracılı veya aracısız gelişebilir.**

**a) Hereditör anjioödem: Bradikinin aracılı gelişir ve üç farklı tipte görülür:**

- C1 inhibitör (INH) eksikliği ve fonksiyon kaybı olan Tip 1 Hereditör anjioödem (HAÖ) yaklaşık %85 oranında HAÖ'in en sık formudur.
- C1 INH düzeyi normalden C1 INH disfonksiyonu ile karakterize Tip 2 HAÖ ise yaklaşık %15 sıklıkla görülür.
- Normal C1 INH düzeyi ve fonksiyonu olan genetik mutasyon bozuklukları ile karakterize (FXII, Plazminojen, Anjiopoetin 1, Kininojen mutasyonu) HAÖ ise Tip 3 HAÖ

şeklinde gruplandırılır.

**b) Edinilmiş izole rekürren anjioödem: Dört farklı tipte görülür:**

- Akkiz C1 INH eksikliğine bağlı izole anjioödem: C1 INH sentezleme kapasitesini aşan C1 INH katabolizmasında artış sonucu gelişir. En sık lenfoproliferatif hastalıklara (özellikle lenfoma) bağlı gelişir.
- ACE-İ ile ilişkili izole anjioödem: ACE-İ kullananlarda görülebilir.
- İdiyopatik histaminerjik izole anjioödem (İH-AÖ)
- İdiyopatik non-histaminerjik izole anjioödem şeklinde gruplandırılmıştır.

Bu gruptan sadece İH-AÖ MHAAÖ şeklindedir.

**İdiyopatik histaminerjik izole anjioödem**

En sık görülen kronik, rekürren ürtikersiz anjioödem şeklidir. Ürtiker olsa bile belirgin değildir. Kronik ürtiker ve İH-AÖ patofizyolojisi benzerdir. Mast hücre aracılı gelişir. Çocuklarda görülebilir ancak 36-42 yaş arası yetişkinlerde daha siktir. Ekstremiteler ve gastrointestinal sistem tutulabilmesine rağmen yüzde anjioödem daha sık olarak



**Şekil 1.** Alt dudakta şişlik şikayeti ile başvuran anjioödem hastası



**Şekil 2.** Seyahat sonrası basınca bağlı sağ dirsekte şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvuran gecikmiş basınç ürtiker/anjioödem hastası.

görülür. Tanı konulmadan önce besin,arı ve ilaçlara karşı olan alerji dışlanmalıdır. Antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılmasına rağmen yanıt alınamaması ile tanı doğrulanır. Aile öyküsü ve ACE-İ kullanım öyküsü yoktur. C1 INH düzeyi normaldir. İH-AÖ'nün en belirgin özellikleri 6 saat içinde başlaması, 48 saatte iyileşmesi ve dil tutulumunun sık olarak görülmesidir (22).

### TANI

- I. Anamnez
- II. Fizik muayene
- III. Laboratuvar

### Anamnez(23)

Tanı konulurken esas olarak anamnez çok önemlidir. Anamnez alınırken anjioödem özellikleri sorgulanmalıdır:

- a) Anjioödemde ürtikerin eşlik edip etmediği(MHAAÖ ile BAAÖ ile ayırımında önemlidir)
- b) Tetikleyici ajanlar: İlaçlar (NSAİİ, ACE-İ, anjiotensin II reseptör blokörleri,antibiyotikler,opioid ajanlar,östrojenli oral kontraseptif, dental veya cerrahi operasyon öyküsü,lateks,stres (mental veya fiziksel), enfeksiyon, egzersiz, menstrüel dönem)
- c) Şüpheli bir alerjenle temas (gıda,venom vs) durumu
- d) Basınç,vibrasyon, sıcak, soğuk, egzersiz gibi fiziksel uyaranlar
- d) Komorbid hastalıkların (otoimmün ve malignite) bulunup bulunmadığı
- e) Hastanın aile öyküsü
- f) Anjioödem geliştiği bölgeler (yüz,ekstremiteler,gastrointestinal sistem gibi )
- g) Steroid,antihistaminik ve adrenalin tedavisine cevabı
- h) Ürtiker ve anjioödemde eşlik eden diğer semptomlar da etyolojik açıdan (malignite gibi altta yatan bir neden) sorgulanmalıdır.

### Fizik muayene

Muayene esnasında ürtikerin eşlik edip etmediği, anjioödem bölgesi ve diğer sistem bulgusu açısından solunum, kardivasküler ve gastrointestinal sistem muayeneleri yapılmalıdır. Ürtiker alerjik olanda sık, non-allerjik formda ise nadiren görülür. Yüzde şişme ACE-İ'ne bağlı anjioödemde daha tipiktir. El ve ayakların şişmesi HAÖde daha sıktır. Selülit veya dolaşım ve lenfatik sistem bozukluğuna bağlı periferik ödem, boyun yumuşak doku şişliği, asit ve gastrointestinal sistem hastalığına bağlı ödem ile anjioödem ayırt edilmelidir. Alerjik reaksiyonun diğer belirti ve semptomlarının varlığı (ürtiker, kızarıklık, bronkospazm, boğazda şişlik hissi, hipotansiyon ) mast hücre aracılı olanlara olası nedenlerin listesini daraltmada yardımcı olur. Bu belirti veya semptomlardan biri veya daha fazlası mevcutsa ilaçlara, gıdalara ve böcek ısırıklarına karşı alerjik reaksiyonlar gibi mast hücre aracılı etiyolojiler düşünülmelidir. Anjioödemde ürtiker eşlik etmiyorsa ve antihistaminiklere yanıt vermiyorsa,

mast hücre aktivasyonunun belirti ve semptomları yoksa,ACE inhibitörlerinin neden olduğu BAAÖ ve nadir görülen HAÖ veya edinilmiş C1 inhibitörü eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır (24).

### Laboratuvar (24)

Genellikle rutin laboratuvar tetkikleri anjioödem hastasında normaldir ancak altta yatan bir alerji veya metabolik bozukluğun doğrulanmasında yardımcı olabilir. Tanımlanabilir bir ajana karşı alerjik reaksiyondan şüphelenilen durumlarda;

a) Alerjene özgü spesifik IgE immünolojik testler çeşitli gıdalar,inhalan alerjenler, böcek zehirleri, venom ve lateks için mevcuttur. IgE immunoassay'ler son alerjik reaksiyonlar tarafından değiştirilmez, bu nedenle herhangi bir zamanda bakılabilir.

b) Deri prick testi çoğu durumda daha hassastır,anjioödem tablosu geçtikten genellikle 1 ay sonra bakılmalıdır.

Hastanın hikayesinde şüpheli alerjen bulgusuna rastlanmazsa, deri prick testi veya spesifik IgE testlerinin rutin yapılması önerilmez. Serum triptaz düzeyi ve idrar histamin seviyelerinin bakılması MHAAÖ'in tanısına yardımcı olur. Kompleman C4 düzeyi herediter veya akkiz C1 inhibitörü eksikliği için değerlendirilmelidir.Kronik enflamatuvar patoloji düşünülüyorsa otoimmün hastalık (tiroid), romatizmal hastalık veya kronik enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Böbrek fonksiyon testleri, serum albumin, tam idrar tahlilleri mutlaka yapılmalıdır. Hemogram,crp,s edimentasyon,tsh,akciğer grafisi belli hastalarda istenebilir. Cilt biyopsisi ise ayırıcı tanı açısından şüpheli durumlarda yapılmalıdır.

### AYIRICI TANI (25)

Bradikinin aracılı anjioödem:Anjioödemde ürtiker eşlik etmez. Herediter veya edinilmiş şekilde olabilir.

**Kontakt dermatit:** Kontakt dermatit, kozmetik veya topikal ilaçların kullanımına bağlı olarak geliştiğinde yüz ve periorbital bölgede belirgin bir şişmeye neden olabilir. Cilt lezyonlarına ağrı, kaşıntı ve ciltte yanma eşlik edebilir. Kontakt dermatitin düzelmesini takiben ciltte soyulma görülebilir, anjioödemde ise soyulma görülmez.

**Selülit ve Erizipel:** Altta yatan bir süperatif odak olmadığında deride eritem, ödem ve ısı artışı olarak görülen çeşitli dermis katmanlarının enfeksiyonlarıdır. Selülit daha derin dermisi ve deri altı yağ dokusunu içerir ve nispeten pürüzsüz, düz sınırları vardır. Aksine, erizipeller üst dermisi ve yüzeysel lenfatikleri içerir ve karakteristik olarak çevreleyen deri seviyesinin üzerinde yükselir. Anjioödem ile karşılaştırıldığında selülit ve erizipeller eritemli, ağrılıdır ve ateş eşlik edebilir. İlgili cilt bölgeleri, anjioödemli ciltten daha net bir şekilde sınırlanmıştır.Çözülme deride soyulma izleyebilir, oysa anjioödem soyulmadan iyileşir.

**Tablo 5.** Mast hücre aracılı anjioödemli taklit eden sendromik durumlar

Sendromlar	Klinik özellikler
Orofasyal granülomatosis	Granülomatöz lezyonlara bağlı dudak şişmesi
Melkersson- Rosenthal sendromu	Granülomatöz dudak şişmesi,persistan bölgesel cilt ödem ve yüz şişmesi
Hipereozinofilik sendrom	Rekürren ürtiker ve anjioödem
Gleich sendromu	Eozinofili ile giden epizodik anjioödem
Muckle-Wells sendromu	Tekrarlayan ürtiker ve persistan şişlik,artrit
Sistemik kapiller kaçış sendromu	Tekrarlayan generalize ödem atakları,hipotansiyon

**Yüzdeki lenfödem:** Lenfödem anjioödem aksine ani gelişmez ve yavaş iyileşir.

**Otoimmün koşullar:** Yüzde, periorbital bölgelerde ve bazen ellerde ödem,sistemik lupus eritematozus, polimiyozit, dermatomyozit ve sjögren sendromunda görülebilir.

**Hipotiroidizm:** Şiddetli hipotiroidizm yüzde ve dudaklarda anjioödemle karıştırılabilen ancak geçici olmayan şişkinliğe neden olabilir.

**Vena kava superior sendromu ve tümörler:** Yüz,boyun veya üst ekstremitelerde ödem,vena kava superior sendromunda gözlenebilir. Baş ve boyun tümörleri, lenfoma ve superior sulkus (pancoast) tümörleri de lokalize ödemlere neden olabilir. Bu durumlarda, anjioödemli geçici şişmesinin aksine, uzun süreli veya ilerleyen şişlik beklenir.

**Laringeal ödemli düşündürülen bozukluklar:** Laringeal ödemin ayırıcı tanısı tonsillit, peritonsiller apse ve faringeal yabancı cisim içerir.

MHAAÖ ile ayırıcı tanıya giren diğer durumlar tablo 5'te özetlenmiştir.

## TEDAVİ

**Akut MHAAÖ tedavisi:** Antihistaminikler ve glukokortikoidler MHAAÖ için ana tedavilerdir. Eğer anafilaksi mevcutsa intramüsküler adrenalin ile tedavi edilmelidir çünkü antihistaminikler ve glukokortikoidler yeterli değildir. Ancak unutmamak gerekir ki anjioödem bradikinin aracılıysa (hereditör anjioödemde olduğu gibi) tedavide antihistaminikler ve glukokortikoidler yardımcı olmayacaktır (6).

1) H1 antihistaminikler: İkinci kuşak H1 antihistaminikler H1 reseptörlerine yüksek oranda özgüllük gösterirler. Lipofilik özelliklerinin düşük olması nedeniyle kolinerjik, alfa-adrenerjik veya serotoninerjik reseptörlere daha az oranda bağlanırlar bundan dolayı da merkezi sinir sistemine düşük oranda geçerler. Antikolinerjik ve sedatif etkilerinin daha az oranda görülmesi sebebiyle birinci kuşak antihistaminiklere göre daha çok tercih edilirler (26). Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, rupatadin, feksofenadin sık kullanılan ikinci kuşak H1 antihistaminiklerdir (27).

### 2) Glukokortikoidler (27)

**a)Metilprednizolon:** 0.5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve beş-yedi gün içinde doz azaltımı yapılır. Şiddetli anjioödem

nedeniyle hastaneye yatırılması gereken yetişkinlerde oral tabletler yerine intravenöz preparatlar verilebilir.

**b) Prednison:** Yetişkinlerde oral 20-40 mg/gün dozunda kullanılır.Taburcu olan hastalarda beş-yedi gün içinde doz azaltımı yapılır.

Kronik ürtiker eşliğinde MHAAÖ tedavisi: 1.basamak tedavi olarak standart dozda ikinci kuşak antihistaminikler verilir. 2-4 hafta ara ile takiplerde semptom kontrolü sağlanamazsa antihistaminik dozu artırılır. Antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılmasına rağmen hastada semptom kontrolü sağlanamazsa IgE' karşı monoklonal antikor olan omalizumab tedavisi eklenebilir (28).

**İdiyopatik izole anjioödem tedavisi:** Ürtikersiz idiyopatik izole anjioödem hastalarında anjioödem epizodlarını önlemek için ilk müdahale olarak günde iki kez ikinci kuşak antihistaminiklerin verilmesi önerilmektedir (29). Antihistaminiklerin tek başına yeterli olmadığı bazı hastalara montelukast 10 mg standart dozda eklenebilir (30).

Hastanın anjioödemli antihistaminik tedavisine yanıt vermediği sonucuna varmadan önce antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılması önerilmektedir (31).

## SONUÇ

MHAAÖ klinik olarak semptomların hızlı başlaması,beraberinde ürtikerin eşlik etmesi,çoğu zaman bilinen tetikleyici sebeplerin varlığı, steroid,antihistaminik, adrenalin tedavisine cevap vermesi ile bradikinerjik ve diğer anjioödemli taklit eden durumlardan ayrılabilir.Anjioödem, anafilaksinin yaygın bir bileşenidir ve anafilaksi izole anjioödemden farklı şekilde tedavi edildiğinden(adrenalin ile) klinisyen anjioödem ile başvuran hastalarda diğer anafilaksi belirti ve semptomlarına (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, nefes darlığı, bronkospazm, hipotansiyon) karşı tetikte olmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Kılınç, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve Allerji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
**e mail:** mehmet915002@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 2018;11(1):1-20.
2. Rye ER, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: Tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2012;132(21):2391-5.
3. Misra L, Khurmi N, Trentman TL. Angioedema: classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2016;60(8):534.
4. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research* 2010;87(2):198-210.
5. Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: Role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovascular research* 2010;87(2):211-7.
6. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53(3):373-88.
7. Busse PJ, Smith T. Histaminergic angioedema. *Immunology and Allergy Clinics* 2017;37(3):467-81.
8. Caballero T, Baeza M, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of Angioedema mediated by Bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2011.
9. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123(2):426-33. e2.
10. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, et al. Acute angioedema: Recognition and management in the emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2013;20(1):10-7.
11. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, et al. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of dermatology* 2003;139(12):1577-82.
12. Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P, et al. Edema of the uvula: Etiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):80-3.
13. Califano L, Zupi A, Longo F, et al. Swelling of the floor of the mouth: a clinical dilemma. *Acta stomatologica Belgica* 1996;93(3):101-3.
14. Arakawa M, Murata Y, Rikimaru Y, et al. Drug-induced isolated visceral angioneurotic edema. *Internal Medicine* 2005;44(9):975-8.
15. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, et al. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of clinical gastroenterology* 2000;31(3):254-7.
16. Dobbels P, Van Overbeke L, Vanbeckvoort D, et al. Acute abdomen due to intestinal angioedema induced by ACE inhibitors: not so rare? *Acta gastro-enterologica Belgica* 2009;72(4):455-7.
17. Jacobs R, Hoberman L, Goldstein H. Angioedema of the small bowel caused by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *The American journal of gastroenterology* 1994;89(1):127-8.
18. Shahzad G, Korsten MA, Blatt C, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema of the stomach and small intestine: a case report. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2006;73(8):1123-5.
19. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug safety* 2001;24(8):599-606.
20. Rasmussen EHR, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2012.
21. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: A retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *Journal of Internal Medicine* 2015;277(5):585-93.
22. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2017;18(3):253-62.
23. Özdemir Ö. Tekrarlayan Anjiyoödem Atakları İle Başvuran Hastaya Akılcı Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 11(2):64-73.
24. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunology and Allergy Clinics* 2013;33(4):449-56.
25. Charlesworth EN, editor *Differential diagnosis of angioedema. Allergy and asthma proceedings; 2002: OceanSide Publications.*
26. Cömert Erkılınç A. Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:67-75.
27. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
28. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
29. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: A large clinical survey. *Cmaj* 2006;175(9):1065-70.
30. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6(4):1403-5.
31. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.