

# Klinička obilježja, dijagnostika i liječenje angioedema

---

Miletić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:069718>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Jelena Miletić**

**KLINIČKA OBILJEŽJA,  
DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE  
ANGIOEDEMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Jelena Miletić**

**KLINIČKA OBILJEŽJA,  
DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE  
ANGIOEDEMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u KBC-u Osijek na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med., internist – reumatolog, klinički imunolog i alergolog

Rad ima 35 listova i 17 tablica.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Jasminki Milas-Ahić na prihvaćenom mentorstvu, svim savjetima i uloženom trudu te za stručnu pomoć prilikom izrade i pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem i liječnicama i sestrama na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju na pomoći prilikom prikupljanja podataka, posebno dr. Ana Mariji Masle.*

*Zahvaljujem i profesorici Kristini Kralik na statističkoj obradi podataka i nesebičnoj pomoći.*

*Posebno se zahvaljujem mojim roditeljima i sekama jer bez vas ja ne bih bila ono što sam danas. Hvala vam na razumijevanju, podršci, strpljenju, odricanju i ljubavi.*

*Hvala i mojim kolegama i prijateljima na fakultetu, posebno mojim najdražima. Bez vas ne bi bilo isto!*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija angioedema .....	1
1.2. Klasifikacija angioedema .....	1
1.3. Epidemiologija angioedema .....	1
1.3.1. Epidemiologija angioedema u svijetu .....	1
1.3.2. Epidemiologija angioedema u Hrvatskoj .....	2
1.4. Etiologija .....	2
1.5. Patofiziologija.....	3
1.5.1. Patofiziologija Bk-AE.....	3
1.5.2. Patofiziologija MCM-AE.....	4
1.6. Klinička slika .....	5
1.6.1. Lokacija AE .....	5
1.6.2. Tijek i trajanje otoka .....	5
1.6.3. Učestalost oteklina .....	6
1.6.4. Prodromalni znakovi i simptomi.....	6
1.6.5. Znakovi i simptomi povezani s AE.....	6
1.6.6. Početak bolesti .....	6
1.6.7. Trajanje bolesti.....	6
1.7. Dijagnoza.....	6
1.8. Liječenje AE.....	7
1.8.1. Liječenje Bk-AE .....	7
1.8.2. Liječenje MCM-AE .....	9
2. CILJEVI .....	11
3. ISPITANICI I METODE .....	12
3.1. Ustroj studije.....	12
3.2. Ispitanici .....	12

3.3. Metode .....	12
3.4. Statističke metode.....	12
4. REZULTATI.....	13
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. SAŽETAK.....	29
8. SUMMARY .....	30
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	35



## POPIS KRATICA

AAE – stečeni angioedem (prema engl. *acquired angioedema*)

AE – angioedem (prema engl. *angioedema*)

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (prema engl. *angiotensin – converting enzyme inhibitor*)

ACEi-AE – angioedem izazvan inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (prema engl. *angiotensin – converting enzyme inhibitor related angioedema*)

ANGPT1 – angiopoetin-1

B1 – bradikininski receptor 1

B2 – bradikininski receptor 2

Bk-AE – angioedem posredovan bradikininom (prema engl. *bradykinin mediated angioedema*)

C1-INH – C1 inhibitor

C1-INH-AAE – stečeni angioedem s nedostatkom C1 inhibitora (prema engl. *acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency*)

C1-INH-HAE – nasljedni angioedem s nedostatkom C1 inhibitora (prema engl. *hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency*)

C4 – komponentna komplementa C4

COX – ciklooksigenaza

DAE – angioedem posredovan lijekovima (prema engl. *drug – induced angioedema*)

DPP-IV – inhibitor dipeptidil peptidaze-IV

FFP – svježe smrznuta plazma (prema engl. *fresh frozen plasma*)

FXII – faktor FXII

H1 – histaminski receptor 1

H2 – histaminski receptor 2

H4 – histaminski receptor 4

HAE – hereditarni angioedem (prema engl. *hereditary angioedema*)

HS3ST6 – heparan sulfat-glukozamin 3-osulfotransferaza 6 (prema engl. *heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6*)

IgE – imunoglobulin E

IPP – inhibitori protonske pumpe

KNG1 – kininogen

MCM-AE – angioedem posredovan mastocitima (histaminom) (prema engl. *mast-cell-mediated angioedema*)

MYOF – mioferlin (prema engl. *myoferlin*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (prema engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PCC – koncentrat protrombinskog kompleksa (prema engl. *prothrombin complex concentrate*)

PLG – plazminogen

SERPING1 – gen koji kodira C1 inhibitor (prema engl. *serpin family G member 1*)

SSRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina (prema engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

tPA – tkivni aktivator plazminogena (prema engl. *tissue plasminogen activator*)

TXA – traneksamična kiselina (prema engl. *tranexamic acid*)

UNK – nepoznata mutacija (prema eng. *unknown mutation*)

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija angioedema

Angioedem (AE) je iznenadno i lokalizirano oticanje potkožnog i/ili submukoznog tkiva koje može zahvaćati lice, vrat, usne, grkljan, crijeva ili ekstremitete. Intestinalni AE može oponašati kliničku sliku akutnog abdomena, dok edem koji zahvaća grkljan predstavlja stanje opasno po život. Obično traje kratko, od nekoliko sati do nekoliko dana (1). Nastaje zbog povećane mikrovaskularne propusnosti što uzrokuje ekstravazaciju tekućine i posljedično nastanak edema (2).

### 1.2. Klasifikacija angioedema

AE se može podijeliti na AE posredovan bradikininom (Bk-AE), medijatorima mastocita (histamina) inducirani AE (MCM-AE) i idiopatski angioedem. Bk-AE može biti nasljedan ili stečen. Trenutno su poznata tri tipa nasljednog AE (HAE): HAE tip 1 nastaje zbog nedostatka C1 inhibitora (C1-INH) i karakteriziran je niskim funkcionalnim i antigenskim razinama C1-INH, HAE tip 2 nastaje zbog disfunkcije C1-INH koji je karakteriziran niskim funkcionalnim razinama C1-INH, ali normalnim ili povišenim antigenskim razinama C1-INH te HAE tip 3 zbog mutacije gena za faktor XII, gena za plazminogen, kininogen 1, angiopoetin-1 i drugima koje su do sada identificirane, a pri tome su razina i funkcija C1-INH normalne. Bradikininom inducirani AE obuhvaća i nekoliko tipova stečenih oblika AE (AAE), uključujući AE izazvan inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi) (ACEi-AE) ili nekim drugim lijekom inducirani AE (DAE) te stečeni nedostatak C1-INH s niskim razinama C1-INH (C1-INH-AAE). MCM-AE gdje se ubrajaju AE s anafilaksijom i AE sa ili bez urtikarije, može biti imunoglobulinima E (IgE) posredovan i bez IgE posredovanja. Ukoliko se uzrok angioedema ne može otkriti, AE se klasificira kao idiopatski (3).

### 1.3. Epidemiologija angioedema

#### 1.3.1. Epidemiologija angioedema u svijetu

AE je, nakon astme, najčešći uzrok prijema u bolnicu od svih alergijskih bolesti (4). Te podatke potvrđuje i retrospektivna studija provedena u državi New York (5). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pacijenti s AE čine više od milijun posjeta godišnje, u Italiji se 0,37% svih dolazaka na hitni prijem na kraju dijagnosticira kao AE, a u Kanadi je 1:1000 posjeta na hitnom prijemu bilo vezano uz AE (6). Sustavnim pretraživanjem literature u vremenskom periodu od 1948. do ožujka 2016. godine došlo se do zaključka da je ukupna prevalencija ACEi-AE 1,5 na 10 000, no prevalencija ovisi o upotrebi ACEi-a u određenoj populaciji. U SAD-u je procijenjena prevalencija ACEi-AE između 0,7 i 1,7 na 10 000 stanovnika, u Njemačkoj između

1,0 i 2,6 na 10 000, dok je u Francuskoj niža i iznosi između 0,4 i 1,0 na 10 000. Prema studijama koje su napravljene ACEi-AE je dvostruko češći kod osoba afričkog podrijetla. Istim tim pretraživanjem zaključeno je da je ukupna prevalencija C1-INH-HAE 1,5 na 100 000, dok je ukupna prevalencija za C1-INH-AAE 1,5 na milijun, što znači da bi na svakih 100 pacijenata s ACEi-AE išlo 10 bolesnika s C1-INH-HAE i 1 pacijent s C1-INH-AAE. No, točna prevalencija nije poznata jer i dalje postoji veliki broj nedijagnosticiranih pacijenata (7).

### 1.3.2. Epidemiologija angioedema u Hrvatskoj

Prvi slučajevi HAE u Hrvatskoj su zabilježeni u osamdesetim godinama prošloga stoljeća (8). Prva hrvatska nacionalna studija pojave HAE u pedijatrijskoj populaciji objavljena je 2019. godine. Istraživanje se provodilo u pet bolnica u Hrvatskoj, u KB Merkur, KBC Sestre Milosrdnice, KBC Osijek, KBC Split i OB Šibenik tijekom razdoblja od 4 godine, od 2012. do 2016. godine. U istraživanje su uključene osobe s pozitivnim obiteljskom anamnezom pri čemu im je mjerena funkcionalnost i serumska koncentracija C1-INH te serumska koncentracija komponentne komplementa 4 (C4). Studijom je otkriveno devetero djece iz 18 obitelji s HAE tip 1. Od njih devet (šest ženskih i 3 muška pacijenta), čak četvero je bilo asimptomatsko (8, 9).

### 1.4. Etiologija

Uzrok HAE tipa 1 je mutacija u genu koji kodira C1-INH (SERPING1) što uzrokuje nedostatak C1-INH. Do sada je otkriveno više od 150 različitih mutacija kao što su delecije i duplikacije, „missense“ i „nonsense“ mutacije te insercije koje rezultiraju pogrešnim savijanjem ili skraćanjem proteina koji se ne može izlučiti te uzrokuje manjak C1-INH (11, 12). U HAE tip 2 nastaje disfunkcionalni C1-INH zbog ostataka u blizini ili na aktivnom mjestu reaktivne mobilne petlje koja posljedično uzrokuje pogrešno svijanje proteinskog inhibitora C1 (11). Okidači koji mogu potaknuti napade HAE su stres, stomatološke i druge medicinske intervencije (bronhoskopija, kolonoskopija, endoskopija i kirurški zahvati), hormonalne promjene, trauma i infekcije. Menstruacija kao okidač je zanimljiv primjer jer neke žene imaju simptome samo u razdoblju krvarenja (13).

Brojni lijekovi mogu uzrokovati AE, najčešći su ACEi, ali i drugi lijekovi poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), inhibitora protonske pumpe (IPP), oralnih kontracepcijskih pilula, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), antagonista angiotenzina-2 te nekih cjepiva (6). Također, postoje dokazi da i klopazin, atipični antipsihotik uzrokuje AE vjerojatno receptorskim mehanizmom što još treba dodatno istražiti (14). Antibiotici se spominju kao čest uzrok AE pri čemu oteklina najčešće zahvaća periorbitalno područje i usne.

Zabilježeni su i rijetki slučajevi AE nakon primjene gabapentina, lijeka koji se koristi za kontrolu epileptičkih napada te za liječenje neuralgija (15). Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV) iz skupine gliptina sami ili u kombinaciji s ACEi dovode do nastanka AE (16). Pacijenti koji su na terapiji tkivnim aktivatorom plazminogena (tPA) imaju veći rizik od razvoja AE, pogotovo ako uz to uzimaju i ACEi jer oba lijeka imaju isti mehanizam nastanka AE (17).

Stečeni AE može biti uzrokovan kroničnim bolestima poput limfoproliferativnih poremećaja, autoimunih i neoplastičnih bolesti te infekcija (6).

MCM-AE može nastati nakon izlaganja određenim alergenima iz hrane, lijekovima, nakon uboda insekata, izlaganja lateksu te nakon tjelovježbe. Poseban oblik ovog tipa AE koji nastaje nakon izlaganja hladnoći, toplinskog pritiska, ultraljubičastog zračenja i vibracija naziva se fizički izazvan AE (10).

### 1.5. Patofiziologija

Ključan događaj u nastanku angioedema je vazodilatacija i povećanje mikrovaskularne propusnosti kao posljedica djelovanja bradikinina, histamina ili komponenti komplementa što u konačnici uzrokuje ekstravazaciju tekućine u intersticij (18).

#### 1.5.1. Patofiziologija Bk-AE

C1-INH je inhibitor serinske proteaze (serpin) koji regulira intrinzični put koagulacije, klasični put komplementa i kontaktni sustav (4, 19). U fiziološkim uvjetima C1-INH potiskuje bradikininsku kaskadu, stoga se u njegovu nedostatku poveća pretvorba kalikreina iz prokalikreina te se posljedično poveća i proizvodnja bradikinina iz kininogena. Bradikinin se veže na dva specifična receptora, bradikininski recepttor 1 (B1) i bradikininski recepttor 2 (B2). Vezanjem bradikinina na B1 receptor poveća se utok kalcija u stanicu i pojačava upalnu reakciju, dok vezanjem na B2 recepter uzrokuje vazodilataciju i mikrovaskularnu propusnost što je i odgovorno za nastanak AE (20). HAE je autosomno dominantni poremećaj koji nastaje zbog genetskog defekta C1-INH, mutacije SERPING1. Na osnovu mutacije C1-INH, postoje tri tipa HAE (4). Do danas je otkriveno 6 mutacija HAE tipa 3: faktor XII (FXII), plazminogen (PLG), kininogen-1 (KNG1), angiopoetin-1 (ANGPT1), mioferlin (MYOF) i heparan sulfat-glukozamin 3-osulfottransferaza 6 (HS3ST6) ili nepoznato (UNK). Na temelju dosadašnjih spoznaja, HAE-MIOF i HAE-ANGPT1 nastaju zbog mutacija koje uključuju vaskularni endotel, a ostale vrste HAE tip 3 su posredovani bradikininom (3).

AAE nastaje zbog nedostatka C1-INH koji nije genetski uvjetovan. Najčešće je povezan s autoimunim, limfoproliferativnim, neoplastičnim ili zaraznim bolestima. Javlja se uslijed povećanog katabolizma C1-INH pri čemu domaćinov organizam ne može sintetizirati dovoljno C1-INH za ciljne proteaze. U fiziološkim uvjetima jedna molekula C1-INH inaktivira jednu molekulu svog supstrata stvaranjem kompleksa s proteazom, nakon čega se ona uklanja i uništava. Kontinuirana aktivacija klasičnog puta kod pacijenata s AAE posljedično iscrpljuje C1-INH. AAE može biti tip 1 koji nastaje zbog povećane potrošnje C1-INH i tip 2 zbog inaktivacije C1-INH. Tip 1 AAE se veže uz pacijente s B-staničnim limfoproliferativnim i reumatološkim bolestima, a najčešće se dijagnosticira nakon četvrtog desetljeća života. Uzrok aktivacije klasičnog puta komplementa u ovih pacijenata su antiidiopatska protutijela usmjerena protiv imunoglobulina na B stanicama. U tipu 2 AAE nastaje zbog autoantitijela, obično imunoglobulini G, koja su usmjerena protiv C1-INH i tako ga inaktiviraju (4).

DAE najčešće uzrokuju ACEi. Mehanizam nastanka je smanjena razgradnja bradikinina inhibicijom ACE enzima blokirajući pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II što uzrokuje povećanje koncentracije bradikinina (4, 10). Povećan rizik za nastanak ACEi-AE imaju Afroamerikanci, osobe ženskog spola, pacijenti na imunosupresivnoj terapiji, pacijenti s koronarnom bolesti srca i kroničnim srčanim zatajenjem te pušači. Afroamerikanci su zbog povećane osjetljivosti na ACEi i niže razine endogenog bradikinina vjerojatno podložniji nastanku ovakvog tipa AE (10, 18). ACEi mogu uzrokovati nastanak AE i nakon ukidanja lijeka iz terapije, posebice ako su pacijenti imali benigne i rane nuspojave lijeka kao što je primjerice suhi kašalj (21). NSAID su nakon ACEi jedan od najčešćih okidača za pojava AE. Jedan od vjerojatnih mehanizama je da ciklooksigenaza (COX) dovodi do disfunkcije barijere krvnih žila. Tablete estrogena imaju supresivni učinak na ACE enzim te na sličan način kao i ACEi uzrokuju nastanak angioedema. Razlika je što se ovakav tip angioedema liječi danazolom (13).

### 1.5.2. Patofiziologija MCM-AE

MCM-AE je reakcija preosjetljivosti tipa I. Javlja se nakon izlaganja alergenu, što može biti ubod insekta, neka hrana ili izloženost hladnoći. Obično nestaje unutar 48 sati od izlaganja alergenu. Reakcije su posredovane histaminom na histaminskim receptorima 1 (H1) prvenstveno, ali i na histaminskim receptorima 2 (H2) i histaminskim receptorima 4 (H4) receptorima. Djelujući na H1 receptore nastaje vazodilatacija, esktravazacija tekućine u okolna tkiva, povećava se protok krvi u potkožnim ili submukoznim kapilarama te inducira

oslobađanje dušikovog oksida. Isti mehanizam dovodi i do pojave urtikarije koja često i prati AE. Jedina razlika je što se urtikarija za razliku od AE zbiva u površinskim slojevima kože. Osim histamina i neki drugi medijatori mastocita, kao što su leukotrieni ili čimbenik aktivacije trombocita mogu također uzrokovati slične reakcije kao i histamin. Pri prvom kontaktu s alergenom sintetizira se IgE koji vezanjem na receptore na površini mastocita i bazofila uzrokuje senzibilizaciju. Pri idućem kontaktu s tim istim antigenom, molekule IgE koje su već vezane prepoznaju specifične proteine na antigenima i vezujući se s njima uzrokuju „unakrsno povezivanje“ što onda dovodi do degranulacije mastocita i bazofila s posljedičnim otpuštanjem upalnih medijatora uglavnom histamina (4).

### 1.6. Klinička slika

Klinička slika može varirati ovisno o tipu, najviše o tome je li AE posredovan bradikininom ili mastocitima, tj. histaminom (10). Presentacija simptoma može biti akutna ili kronična (5). Područja koja su najčešće zahvaćena su glava i vrat (usne, jezik, kapci, grkljan), ekstremiteti (šake i stopala), abdomen i vanjski urogenitalni sustav. Simptomi koji upućuju na opstrukciju dišnih putova uključuju dispneju, promuklost, promjenu glasa i stridor (10). Švedska studija je došla do zaključka kako žene imaju težu kliničku HAE (5). Pacijentima s HAE je značajno narušena kvaliteta života, oni češće izostaju s posla ili iz škole i imaju veći rizik razvoja depresije u odnosu na opću populaciju. Istraživanjem je zaključeno kako su ovim promjenama više pogođeni pacijenti s BK-AE u odnosu na one s MCM-AE (22).

#### 1.6.1. Lokacija AE

MCM-AE i BK-AE najčešće uzrokuju oteklinu kože lica te oteklinu usne i oralne sluznice. No, MCM-AE češće zahvaća jezik kao i ACEi-AE. Suprotno tome BK-AE češće zahvaćaju grkljan i orofarinks te značajno povećavaju rizik od gušenja. Nakon glave i vrata najviše zabilježenih oteklina, neovisno u tipu AE, je u području ekstremiteta i to posebice u pacijenata s C1-INH-HAE gdje su najčešće zahvaćene šake i stopala. Gotovo svi bolesnici s C1-INH-HAE imaju abdominalne atake, dok to za druge tipove AE nije karakteristično. Angioedem genitalija je rijedak, ali se češće javlja u bolesnika s BK-AE (23).

#### 1.6.2. Tijek i trajanje otoka

Vrijeme od početka MCM-AE do maksimuma oteklina može biti manje od 30 minuta, ali je obično 1 – 4 sata i edem povlači se unutar 12 – 24 sata. BK-AE se razvija sporije, tijekom nekoliko sati, ali neki tipovi kao na primjer abdominalni i laringealni oblik se razvijaju brzo. Kod pacijenata s C1-INH-HAE ili C1-INH-AAE oteklinu nastaje u roku 6 – 24 sata, a neliječeni

C1-INH-HAE ponekad traje i dulje od 6 dana. Bolesnici s ACEi-AE razviju oteklinu unutar 6 – 12 sati, a obično se brzo i povuče u roku 48 – 72 sata (23). Kod pacijentica s HAE još nije do kraja jasan utjecaj trudnoće na tijek i težinu same bolesti. No, postoje izvješća koja potvrđuju da trudnoća može biti okidač za pogoršanje već postojećih napada AE (24).

#### 1.6.3. Učestalost otekline

Učestalost otekline varira, neki pacijenti razvijaju otekline i nekoliko puta tjedno, dok drugi mogu biti bez simptoma mjesecima pa i godinama, ali je to je ipak dosta rjeđe. Recidivi otekline su najčešći u pacijenata s MCM-AE (23).

#### 1.6.4. Prodromalni znakovi i simptomi

Prodromi su najkarakterističniji za BK-AE, posebno C1-INH-HAE, primjerice čak 80 % pacijenata s C1-INH-HAE ima prodromalne znakove ili simptome. Umor, mučnina, bol, erythema marginatum su uobičajeni prodromalni znakovi i simptomi. Najčešće se javljaju unutar 6 sati prije napadaja (23).

#### 1.6.5. Znakovi i simptomi povezani s AE

MCM-AE u 50 % slučajeva prati urtikarijski osip koji nije karakteristika Bk-AE (10, 23). Kod nekih pacijenata s FXII-HAE pojavljuju se petehije na mjestu same otekline 1-2 dana nakon pojave otekline (23).

#### 1.6.6. Početak bolesti

Dob početka bolesti uvelike varira ovisno o tipu AE. Pacijenti s C1-INH-HAE obično imaju prve simptome u prva dva desetljeća života, najčešće u dobi od oko 12 godina, iako se rađaju s ovim poremećajem. Dok se pacijentima s ACEi-AE otekline prvi put pojave oko 60 godine života. MCM-AE se većinom javlja u 30-im ili 40-im godinama, ali može započeti u bilo kojoj dobi (23).

#### 1.6.7. Trajanje bolesti

HAE je cjeloživotno stanje budući da je genetska bolest. C1-INH-AAE može trajati cijeloga života ili do spontane ili terapijske remisije osnovne bolesti. Za ACEi-AE i MCM-AE nema dovoljno podataka, ali kod ACEi-AE simptomi gotovo uvijek regrediraju nakon prekida uzimanja ACEi (23).

### 1.7. Dijagnoza

Dijagnoza AE se postavlja na osnovu anamneze i kliničke slike. U razlikovanju HAE i AAE može pomoći i dob pojavljivanja AE, tako se HAE pojavljuje u djetinjstvu ili adolescenciji, a



AAE češće kod starijih bolesnika, najčešće u četvrtom desetljeću. Osim toga, pacijenti s HAE imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u oko 75 % slučajeva (preostalih 25 % je rezultat spontane mutacije C1-INH gena), dok AAE nije povezan s obiteljskom anamnezom (25). Laboratorijske pretrage bi bilo najbolje provoditi kada pacijenti ne uzimaju svoju standardnu terapiju za AE jer se inače mogu dobiti promijenjeni rezultati (25). U laboratorijskim nalazima leukociti mogu povišeni, ali nisu specifični za ovu dijagnozu. Nadalje, u laboratoriju se kod AE posredovanih histaminom mogu naći povišene razine triptaze tijekom napada, dok će vrijednosti triptaze biti u granicama normale kod pacijenata s HAE (10). Bolesnici s AAE koji imaju simptome koji upućuju na limfoproliferativni ili neoplastični poremećaj, treba uputiti na dodatnu obradu u tom smjeru (25). Kako bi se dijagnoza HAE mogla postaviti sa sigurnošću, treba napraviti laboratorijske pretrage koje uključuju antigensku i funkcionalnu procjenu C1-INH te mjerenje razine C4. Osim toga mjerenje ovih parametara omogućuje i određivanje tipa HAE. Tako su u tipu 1 HAE, funkcionalna aktivnost C1-INH, C4 i C1-INH niske, u tipu 2 je opet niska funkcionalna aktivnost komplementa, dok su vrijednosti C1-INH normalne, a C4 normalne ili niske, a u tipu 3 su svi nabrojani parametri uredni. Pacijenti sa stečenim AE u laboratoriju imaju nisku funkcionalnu aktivnost C1-INH te niske vrijednosti C4 i C1-INH, ali niske razine C1q mogu pomoći razlikovati nasljedne od stečenih oblika AE. Dijete čiji roditelji imaju HAE ima šansu od 50 % da će naslijediti bolest jer se HAE nasljeđuje na autosomno dominantan način. Testiranje funkcionalnosti i razine C1-INH se može provesti za dojenčad čiji roditelji imaju HAE u dobi od 6 mjeseci, ali tada nalazi mogu biti lažno pozitivni ili lažno negativni pa se testiranje preporuča ponoviti nakon navršene prve godine života. Jer funkcija i razine C1-INH postaju pouzdan prediktor oko 12 mjeseca života, a razine C4 između 2 i 3 godine (26). Pacijenti s abdominalnim simptomima se često pošalju i na radiološke pretrage pa se tako na CT-u može vidjeti ascites, segmentalni edem crijevne stijenke i ispravljanje crijevnih vijuga, a na UZV-u ascites ili zadebljanje stijenke crijeva (10). Ne postoji specifični dijagnostički test za ACEi-AE (10). Sve do sad opisane metode u fokus stavljaju komplement, dok je AE posredovan bradikininom zapostavljen. Razlog nepostojanja pravog dijagnostičkog testa je taj što je poluvrijeme slobodnog bradikinina u plazmi manje od 30 s. Razvijaju se brojni testovi koji bi mogli pomoći otkrivanju bradikininskog angioedema (27).

## 1.8. Liječenje AE

### 1.8.1. Liječenje Bk-AE

Bk-AE obično su otporni na terapiju koja se koristi u liječenju MCM-AE. Liječenje Bk-AE se može podijeliti na liječenje napada, kratkoročnu prevenciju napada i dugoročnu prevenciju

napada (11). Prva linija liječenja za BK-AE su: koncentrat inhibitora C1, inhibitori kalikreina i antagonisti receptora bradikinina B2 (10).

#### Koncentrat inhibitora C1

Prvi koncentrat C1-INH je opisan 1973. godine. Trenutno postoje dvije formulacije dobivene iz plazme (Cinryze i Berinert) i jedan rekombinantni ljudski C1-INH (Ruconest). Svi ovi oblici se primjenjuju intravenski. Po trenutačnim smjernicama, odobreni su za akutni HAE, iako se ti lijekovi koriste i kod ACEi-AE. Oblici dobiveni iz plazme (Cinryze i Berinert) djeluju tako da reguliraju aktivnost kalikreina i faktora XII i tako smanjuju proizvodnju bradikinina (10). Inhibitor C1 esteraze dobiven iz plazme je siguran i za pedijatrijsku populaciju, tj. pacijente mlađe od 12 godina, kao i Ruconest koji je odobren za sve vrste HAE kod odraslih i djece starije od dvije godine (4, 6). Primjena nano-filtriranog C1-inhibitora iz plazme je sigurna i za primjenu u trudnoći (6).

#### Inhibitor kalikreina

Rekombinantni inhibitor kalikreina u plazmi je Ecallantide (Kalbitor) koji je odobren za upotrebu kod HAE i daje se supkutano. Djeluje tako da smanjuje sintezu bradikinina sprječavajući cijepanje kininogena. Budući da je povezan s rizikom od anafilaksije (3 %), zahtijeva pažljivo praćenje pacijenta nakon primjene u kontroliranim uvjetima (10). Odobren je za odrasle i djecu stariju od 12 godina (4).

#### Antagonist receptora bradikinina B2

Lijek iz ove skupine je kompetitivni antagonist receptora bradikinina B2, a zove se ikatibant acetat (Firazyr) (10). Odobren je za sve dobne skupine. Nuspojave su lokalne reakcije na mjestu primjene (osip, svrbež, eritem i osjećaj pečenja), ali nema izvješća o alergijskim reakcijama (4). Osim nano-filtriranog C1-inhibitora iz plazme, a u akutnim epizodama tijekom trudnoće se preporuča i ikatibant jer je siguran i bez štetnih učinaka na majku i fetus (6).

U nedostatku lijekova iz prve linije liječenja HAE, primjenjuje se plazma tretirana otapalom i deterdžentom ili kao iduća opcija svježe smrznuta plazma (FFP) (4). FFP je preporučena kod HAE i ACEi-AE jer FFP sadrži različite količine C1-INH. Također, postoje dokazi da se FFP može koristiti i kao profilaksa prije stomatoloških zahvata kod pacijenata s HAE. Također, smanjuje duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja. No, zbog prisutnosti autoantitijela koja su odgovorna za smanjenje C1-INH može paradoksalno pogoršati HAE tip 2. Preporučena doza je 1 – 4 jedinice (250 – 1000 kubičnih centimetara). Potreba za odmrzavanjem prilikom

primjene te potreban 50 puta veći volumen u odnosu na ostale lijekove s C1-INH ograničavaju njegovu primjenu, a rizici njegove primjene su preopterećenje volumenom, reakcije preosjetljivosti i prijenos krvlju prenosivih bolesti (10).

Profilaktička terapija ima za cilj smanjiti učestalost i težinu napada HAE. Za prevenciju napada se može koristiti lanadelumab supkutano, berotralstat (inhibitori kalakreina) te androgeni kao druga linija profilakse (28). Prije visokorizičnih zahvata preporuča se kratkotrajna profilaksa (koncentrat C1-INH dobiven iz plazme, FFP ili androgeni) u visokorizičnih pacijenata (6). Ikatibant i ekalantid nisu učinkoviti u sprječavanju napada jer imaju kratak poluživot. C1-INH djeluje tako da zamjenjuje smanjeni ili disfunkcionalni C1-INH. Zbog dugog poluvijeka može se koristiti za kratkoročnu i dugoročnu profilaksu, ali i za liječenje napada. Androgeni su učinkoviti u profilaksi, ali nemaju koristi u liječenju napada. Djeluju tako da induciraju proizvodnju C1-INH. Ne preporučuje se doza veća od 200 mg danokrta dnevno. Nuspojave su pretilost, hiperlipidemija i može izazvati androgene učinke kod žena. Traneksamična (TXA) i aminokaproinska kiselina se ubrajaju u antifibrinolitike, a minimalno su učinkoviti u liječenju i prevenciji napada (11, 28).

Pacijenti s AAE mogu primati C1-INH dobivene iz plazme i trenutno ne postoji alternativa ovoj terapiji pri napadima opasnim po život, ali C1-INH se može koristiti i kao dugoročna profilaksa kod pacijenata s dva ili više napada tjedno. Ako pacijenti tijekom hitnih slučajeva ne reagiraju na ovu terapiju, primjenjuje se neka od invazivnih tehnika da se održi prohodnost dišnih puteva. Ekalantid i ikatibant se također mogu koristiti. Za prevenciju se kao prva linija preporučuju antifibrinolitici koji su pokazali bolji učinak nego atenuirani androgeni. TXA se može koristiti za sprječavanje napada, ali nuspojave i dalje izazivaju zabrinutost (4).

Liječenje ACEi-AE je uglavnom potporno. Može zahtijevati intubaciju ako je dišni put kompromitiran. Ne postoji odobrena terapija prema smjernicama za ovaj oblik AE. Neke studije sugeriraju da liječenje ikatibantom uzrokuje brže povlačenje AE, nego primjena kortikosteroida i antihistaminika (28). Podaci za koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) su ograničeni jer se rijetko koristi u liječenju ACEi-AE (10).

### 1.8.2. Liječenje MCM-AE

Prvi korak u liječenju akutnog histaminom uzrokovanog AE je eliminacija uzročnika. Ključno je stabilizirati dišni put i spriječiti cirkulatorni kolaps (4). Bolesnici sa sumnjom ili dokazanim MCM-AE i zahvaćenošću dišnih putova bi trebali primati epinefrin, antihistaminike, steroide i intravenski tekućinu. Epinefrin se primjenjuje u dozi od 0,3 do 0,5 mililitara (ml) (0,3 – 0,5

miligrama [mg]) u razrjeđenju 1:1000 (1 mg/mL) intramuskularnim putem u anterolateralnu srednju trećinu natkoljenice. Može se ponavljati svakih 5 – 20 minuta. Intravenski epinefrin se treba razmotriti u bolesnika kojima su potrebne višestruke doze intramuskularnog epinefrina u dozama od 1 do 4 mikrograma (mcg) u minuti, a supkutana primjena se ne preporučuje. Antihistaminici se koriste kao dodatna terapija jer imaju sporiji početak djelovanja. Od antihistaminika može se primjenjivati difenhidramin (H1 antagonist) u dozi od 25 do 50 mg intravenski (IV) ili jedan od H2 antagonista za smanjenje urtikarijskih promjena ako postoje. Steroidi smanjuju upalu, ali imaju kasniji početak djelovanja, nakon 4 – 6 sati. Može se primjenjivati metilprednizolon 125 mg IV (10). Ako se AE ne povlači na primjenjenu terapiju, a etiologija je nejasna, treba posumnjati na BK-AE (28).

Istraživanje se bave unaprjeđenjem liječenja AE s ciljem da se genska terapija uvede u liječenje AE te su istraživanja pokazala kako bi se interferencijska ribonukleinska kiselina (RNA) mogla u budućnosti koristiti za profilaktičko liječenje nasljednog oblika AE, ali potrebne su daljnje studije (29).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog diplomskog rada su:

1. Ispitati učestalost pojedinih vrsta angioedema u pacijenata liječenih ambulantno, stacionarno i putem Dnevne bolnice na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. godine
2. Ispitati etiopatogenetske čimbenike koji su dovele do nastanka angioedema u tih pacijenata
3. Ispitati vrstu primjenjene terapije
4. Ispitati učinkovitost liječenja

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (30).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni pacijenti s angioedemom liječeni ambulantno, stacionarno i putem Dnevne bolnice na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-s Osijek u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. godine. Ukupan broj pacijenata je bio 96.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije pomoću Bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra Osijek na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju. Varijable koje su se promatrale i potom analizirale su: demografski podaci (dob, spol, dijagnoza/vrsta angioedema, godina postavljanja dijagnoze), osnovne laboratorijske pretrage (KKS, DKS, biokemijske analize), razine imunoglobulina E, G, M i A, ANF (antinuklearni faktor), vrijednosti C1 inhibitora, komponenti komplementa C3 i C4 uz dodatne imunološke nalaze koji su učinjeni tijekom diferencijalno-dijagnostičke obrade. Od kliničkih podataka bilježile su se prisutnost urtikarije ili drugih kožnih promjena, pridružena infekcija ili drugi potencijalni fokusi, komorbiditeti i lijekovi koji mogu izazvati pojavu angioedema, vrsta primjenjene terapije angioedema te učinak liječenja.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirale su se Fisherovim egzaktnim testom (31). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 96 ispitanika od kojih je 49 (51 %) muškaraca i 47 (49 %) žena. U dobi od 61 do 70 godina je najviše ispitanika, njih 25 (26 %), a najmlađih, od 20 do 30 godina je 11 (11,5 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema spolu i dobi

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	49 (51,0)
Žene	47 (49,0)
<b>Dob</b>	
20 - 30 godina	11 (11,5)
31 - 40 godina	13 (13,5)
41 - 50 godina	18 (18,8)
51 - 60 godina	8 (8,3)
61 - 70 godina	25 (26,0)
71 - 80 godina	17 (17,7)
81 i više godina	4 (4,2)

S obzirom na vrstu angioedema, 61 (63,5 %) je zastupljen bradikininski angioedem, a u 22 (22,9 %) slučajeva idiopatski angioedem. Urednu KKS ima 77 (80,2 %) ispitanika, a prema biokemijskim analizama, 79 (82,3 %) ih je urednog nalaza, dok se kod samo jednog bilježe povišene vrijednosti i CRP-a i sedimentacije (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici prema vrsti angioedema i nalazima KKS i biokemije

	Broj (%) ispitanika
<b>Vrsta angioedema</b>	
Bradikininski angioedem	61 (63,5)
Histaminski (mastocitni) angioedem	13 (13,5)
Idiopatski angioedem	22 (22,9)
<b>KKS</b>	
Uredna	77 (80,2)
Povišeni leukociti	19 (19,8)
<b>Biokemijske analize</b>	
Uredne	79 (82,3)
Povišen CRP	14 (14,6)
Povišena SE	2 (2,1)
Povišen i CRP i SE	1 (1,0)

Povišene nalaze IgE ima 47 (49 %) ispitanika, IgG dva (2,1 %) ispitanika, jedan (1 %) ispitanik ima povišene vrijednosti IgM-a, a po jedan (1 %) ispitanika ima povišene ili snižene vrijednosti IgA (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema vrijednosti IgE, IgG, IgM i IgA

	Broj (%) ispitanika
<b>IgE</b>	
Uredno	49 (51,0)
Povišeno	47 (49,0)
<b>IgG</b>	
Uredno	94 (97,9)
Povišeno	2 (2,1)
<b>IgM</b>	
Uredno	95 (99,0)
Povišeno	1 (1,0)
<b>IgA</b>	
Uredno	94 (97,9)
Povišeno	1 (1,0)
Sniženo	1 (1,0)

Pozitivan nalaz ANF ima 2 (2,1 %) ispitanika, snižen C1 inhibitor 16 (16,7 %) ispitanika, 6 (6,3 %) ispitanika ima snižene vrijednosti C3, a 10 (10,4 %) ispitanika ima snižene vrijednosti C4 (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema vrijednosti ANF, C1 inhibitora, C3 i C4

	Broj (%) ispitanika
<b>ANF</b>	
Negativan	86 (89,6)
Graničan	8 (8,3)
Pozitivan	2 (2,1)
<b>C1 inhibitor</b>	
Sniženo	16 (16,7)
Uredno	73 (76,0)
Povišeno	7 (7,3)
<b>C3</b>	
Sniženo	6 (6,3)
Uredno	90 (93,8)
<b>C4</b>	
Sniženo	10 (10,4)
Uredno	86 (89,6)

Ostali imunološki nalazi su kod 80 (83,3 %) ispitanika uredni, dok se ostali nalazi nalaze kod manjeg broja ispitanika. Specifični IgE je pozitivan kod 24 (25 %) ispitanika, dok se kod 28



(29,2 %) nije radio jer nije bilo potrebe da bi se postavila dijagnoza. Abnormalnu elektroforezu proteina u serumu imaju 23 (24 %) ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema ostalim imunološkim nalazima, specifičnom IgE i nalazu elektroforeze proteina u serumu

	Broj (%) ispitanika
<b>Ostali imunološki nalazi</b>	
Uredni	80 (83,3)
Eozinofilni kationski protein povišen	1(1,0)
Eozinofilni granulociti u obrisku sluznice nosa pozitivni	2 (2,1)
Ukupna hemolitička aktivnost komplementa povišena	2 (2,1)
Haptoglobin povišen	1 (1,0)
Serološke pretrage na celijakiju povišene	4 (4,2)
Cast elisa test na antibiotike pozitivan	1 (1,0)
Serološke pretrage na autoimune bolesti pozitivne	3 (3,1)
Epikutani test pozitivan	1 (1,0)
Serološke pretrage na reumatoidne bolesti pozitivne	1 (1,0)
<b>Specifični IgE</b>	
Pozitivno	24 (25,0)
Negativno	44 (45,8)
Nije bilo potrebe raditi da bi se postavila dijagnoza	28 (29,2)
<b>Elektroforeza proteina u serumu</b>	
Uredno	73 (76,0)
Abnormalno	23 (24,0)

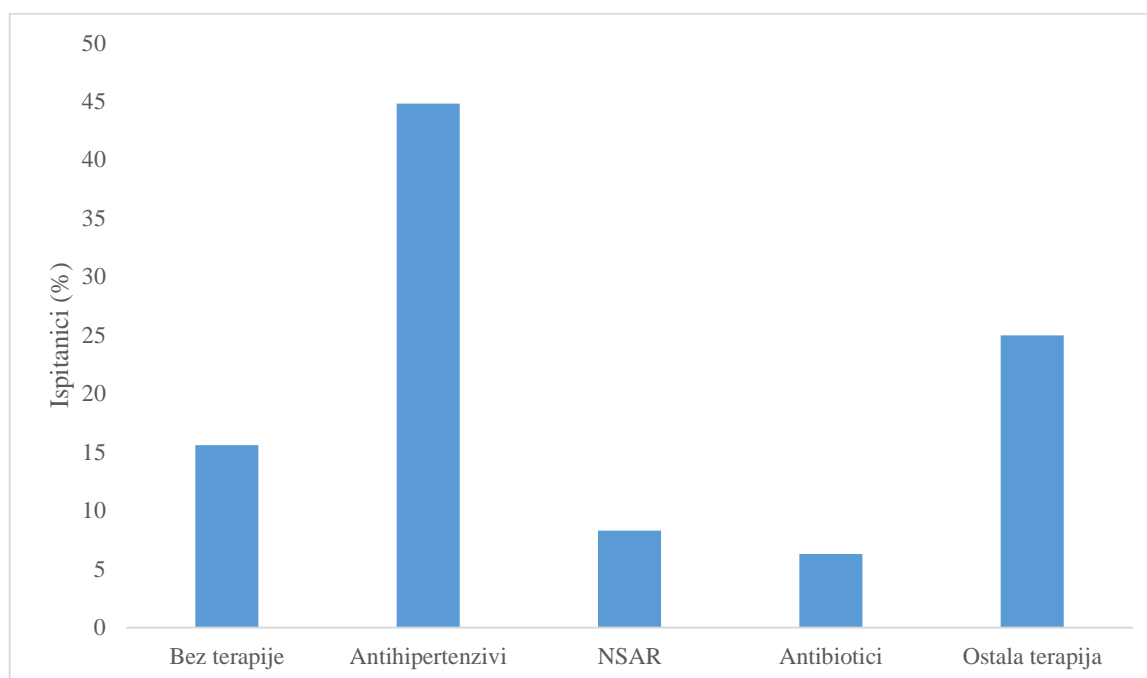
Urtikariju ima 21 (21,9 %) ispitanik, infekciju njih 8 (8,3 %), a druge kožne promjene 19 (19,8 %) ispitanika. S obzirom na komorbiditete, najučestalija je hipertenzija kod 45 (46,9 %) ispitanika te endokrinološke bolesti kod 19 (19,8 %) ispitanika, dok pridružene bolesti nemaju 22 (22,9 %) ispitanika.

Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima 5 (5,2 %) ispitanika, a kod 18 (18,8 %) ispitanika bilježe se i prijašnje alergije (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema simptomima, komorbiditetima, obiteljskoj anamnezi i prijašnjim alergijama

	Broj (%) ispitanika
Urtikarija	21 (21,9)
Druge kožne promjene	19 (19,8)
Infekcija	8 (8,3)
<b>Komorbiditeti</b>	
Hipertenzija	45 (46,9)
Astma	4 (4,2)
Reumatološke i imunološke bolesti	6 (6,3)
Tumori i paraneoplastične promjene	9 (9,4)
Endokrinološke bolesti	19 (19,8)
Psihijatrijske bolesti	6 (6,3)
Nema pridruženih bolesti	22 (22,9)
Ostale bolesti	11 (11,5)
Pozitivna obiteljska anamneza	5 (5,2)
Prijašnje alergije	18 (18,8)

Od ostale terapije 43 (44,8 %) ispitanika uzima antihipertenzive, NSAR njih 8 (8,3 %), antibiotike 6 (6,3 %) ispitanika, a 24 (25 %) ispitanika ostalu terapiju (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema ostaloj terapiji

Angioedem se najčešće liječi antihistaminicima u 55 (57,3 %) slučajeva, izbjegavanjem lijekova/hrane koji su uzrok angioedema u 49 (51 %) slučajeva, a u 12 (12,5 %) slučajeva traneksamičnom kiselinom (*Exacyl*, *Cyclokapron*). Kod dva pacijenta primijenjen je *Ruconest* (rekombinantni analog ljudskog inhibitora C1 esteraze), a jedan pacijent je liječen koncentratom C1 – inhibitora dobivenog iz plazme (*Cinryze*).

Prema ishodu liječenja, nakon provedene terapije kod 46 (47,9 %) slučajeva došlo je do regresije angioedema, u 26 (27,1 %) slučajeva došlo je do recidiva, a 10 (10,4 %) ispitanika su stabilno uz terapiju angioedema (Tablica 7).

Tablica 7. Liječenje i ishod liječenja angioedema

	Broj (%) ispitanika
Liječenje angioedema	
Antihistaminik	55 (57,3)
Izbjegavati lijekove / hranu koji su uzrok angioedema	49 (51,0)
Firazyr (ikatibant)	9 (9,4)
Traneksamična kiselina ( <i>Exacyl</i> ) ( <i>Cyclokapron</i> )	12 (12,5)
<i>Ruconest</i>	2 (2,1)
Danazol	3 (3,1)
<i>Cinryze</i>	1 (1,0)
EpiPen (adrenalinski samoinjektor)	7 (7,3)
Kutija za samopomoć (MP, antihistaminik, ranitidin)	8 (8,3)
OHBP (MP, antihistaminici, ranitidin, dexametason, )	31 (32,3)
Nema terapiju već se liječe druge bolesti koje su mogući uzrok	2 (2,1)
Nepoznat uzrok, nije liječen	1 (1,0)
Učinak liječenja	
Regresija angioedema nakon terapije	46 (47,9)
Recidivi angioedema	26 (27,1)
Stabilno uz terapiju angioedema	10 (10,4)
Nije dolazio/la na kontrole	14 (14,6)

MP - metilprednizolon

S obzirom na lokalizaciju, u 48 (50 %) slučajeva radi se o oticanju mekih česti lica, u 43 (44,8 %) slučajeva o oticanju usnica, a u 28 (29,2 %) slučajeva i oticanje jezika. Pozitivan prick test imalo je 11 (11,5 %) ispitanika, a kod 47 (49 %) ispitanika nije bilo potrebe za prick testom radi postavljanja dijagnoze (Tablica 8).

Tablica 8. Lokalizacija angioedema i rezultati prick testa

	Broj (%) ispitanika
Lokalizacija	
Oticanje mekih česti lica	48 (50,0)
Oticanje oko očiju i oticanje kapaka	16 (16,7)
Oticanje usnica	43 (44,8)
Oticanje jezika	28 (29,2)
Oticanje dišnih puteva	10 (10,4)
Oticanje vrata	7 (7,3)
Oticanje periferije (ruke, noge)	15 (15,6)
Abdominalne atake	10 (10,4)
Prick Test	
Pozitivan	11 (11,5)
Negativan	32 (33,3)
Nije bilo potrebe za postaviti dijagnozu	47 (49,0)
Pacijent nije došao na pretragu	6 (6,3)

Uspoređujemo li učinak liječenja s načinom liječenja angioedema, uočavamo da ukoliko je način liječenja izbjegavanje lijekova ili hrane koja je uzrok angioedem tada je značajnije više regresije angioedema nakon terapije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ). Ispitanici koji se liječe traneksamičnom kiselinom (*Exacyl*, *Cyclokapron*) značajno su stabilno uz terapiju angioedema (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), dok u OHBP-u završavaju značajno manje oni koji su stabilno uz terapiju angioedema (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 9).

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti angioedema odnosu na dob i spol ispitanika (Tablica 10).

Tablica 9. Povezanost učinka liječenja s načinom terapije

Liječenje angioedema	Broj (%) ispitanika prema učinku liječenja				Ukupno	P*
	Regresija angioedema nakon terapije	Recidivi angioedema	Stabilno uz terapiju angioedema	Nije dolazio/la na kontrole		
Antihistaminik	22 (48)	15 (58)	8 (80)	10 (71)	55 (57)	0,18
Izbjegavati lijekove / hranu koji su uzrok angioedema	33 (72)	10 (39)	2 (20)	4 (29)	49 (51)	<b>0,001</b>
Firazyr (ikatibant)	2 (4)	5 (19)	2 (20)	0	9 (9)	0,05
Traneksamična kiselina ( <i>Exacyl</i> , <i>Cyclokapron</i> )	1 (2)	7 (27)	4 (40)	0	12 (13)	<b>&lt;0,001</b>
Ruconest	1 (2)	1 (4)	0	0	2 (2)	>0,99
Danazol	0	2 (8)	1 (10)	0	3 (3)	0,09
Cinryze	0	1 (4)	0	0	1 (1)	0,52
EpiPen (adrenalinski samoinjektor)	6 (13)	0	1 (10)	0	7 (7)	0,11
Kutija za samopomoć (MP, antihistaminik, ranitidin)	5 (11)	1 (4)	2 (20)	0	8 (8)	0,26
OHBP (MP, antihistaminici, ranitidin, , dexamethason,)	20 (44)	4 (15)	1 (10)	6 (43)	31 (32)	<b>0,03</b>
Nema terapiju već se liječe druge bolesti koje su mogući uzrok	0	1 (4)	0	1 (7)	2 (2)	0,27
Nepoznat uzrok, nije liječen	0	1 (4)	0	0	1 (1)	0,52

\*Fisherov egzaktni test, MP – metilprednizolon

Tablica 10. Povezanost vrste angioedema s dobi i spolom

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				<i>P</i> *
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
<b>Dob</b>					
20 - 30 godina	4 (7)	3 (23)	4 (18)	11 (12)	0,07
31 - 40 godina	9 (15)	3 (23)	1 (5)	13 (14)	
41 - 50 godina	7 (12)	2 (15)	9 (41)	18 (19)	
51 - 60 godina	6 (10)	0	2 (9)	8 (8)	
61 - 70 godina	18 (30)	3 (23)	4 (18)	25 (26)	
71 - 80 godina	14 (23)	2 (15)	1 (5)	17 (18)	
81 i više godina	3 (5)	0	1 (5)	4 (4)	
<b>Spol</b>					
Muškarci	30 (50)	9 (70)	10 (46)	49 (51)	0,38
Žene	31 (51)	4 (31)	12 (55)	47 (49)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti angioedema u odnosu na biokemijske analize (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost vrste angioedema s biokemijskim analizama

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				<i>P</i> *
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
<b>KKS</b>					
Uredna	49 (80)	12 (92)	16 (73)	77 (80)	0,39
Povišeni leukociti	12 (20)	1 (8)	6 (27)	19 (20)	
<b>Biokemijske analize</b>					
Uredne	51 (84)	11 (85)	17 (77)	79 (82)	0,66
Povišen CRP	8 (13)	2 (15)	4 (18)	14 (15)	
Povišena SE	2 (3)	0	0	2 (2)	
Povišen i CRP i SE	0	0	1 (5)	1 (1)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnije razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti angioedema u odnosu na vrijednosti imunoglobulina E, G, M i A.

Tablica 12. Povezanost vrste angioedema s vrijednostima IgE, IgG, IgM i IgA

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				P*
	Bradikininiski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
<b>IgE</b>					
Uredno	35 (57)	5 (39)	9 (41)	49 (51)	0,25
Povišeno	26 (43)	8 (62)	13 (59)	47 (49)	
<b>IgG</b>					
Uredno	60 (98)	13 (100)	21 (96)	94 (98)	0,60
Povišeno	1 (2)	0	1 (5)	2 (2)	
<b>IgM</b>					
Uredno	60 (98)	13 (100)	22 (100)	99	> 0,99
Povišeno	1 (2)	0	0	1 (1)	
<b>IgA</b>					
Uredno	60 (98)	13 (100)	21 (96)	94 (98)	0,60
Povišeno	1 (2)	0	0	1 (1)	
Sniženo	0	0	1 (5)	1 (1)	

\*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti angioedema u odnosu na vrijednosti ANF, C1 inhibitora, C3 i C4 (Tablica 13).

Tablica 13. Povezanost vrste angioedema s vrijednostima ANF, C1 inhibitora, C3 i C4

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				P*
	Bradikininiski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
<b>ANF</b>					
Negativan	56 (91,8)	13 (100)	17 (77,3)	86 (89,6)	0,23
Graničan	4 (6,6)	0	4 (18,2)	8 (8,3)	
Pozitivan	1 (1,6)	0	1 (4,5)	2 (2,1)	
<b>C1 inhibitor</b>					
Sniženo	13 (21,3)	0	3 (13,6)	16 (16,7)	0,22
Uredno	42 (68,9)	13 (100)	18 (81,8)	73 (76)	
Povišeno	6 (9,8)	0	1 (4,5)	7 (7,3)	
<b>C3</b>					
Sniženo	3 (4,9)	0	3 (13,6)	6 (6,3)	0,24
Uredno	58 (95,1)	13 (100)	19 (86,4)	90 (93,8)	
<b>C4</b>					
Sniženo	7 (11,5)	0	3 (13,6)	10 (10,4)	0,43
Uredno	54 (88,5)	13 (100)	19 (86,4)	86 (89,6)	

\*Fisherov egzakti test

Pozitivan specifični IgE značajnije se više bilježi kod histaminskog (mastocitnog) angioedema (Fisherov egzakti test,  $P = 0,001$ ), a abnormalna elektroforeza proteina u serumu kod idiopatskog angioedema (Fisherov egzakti test,  $P = 0,007$ ) (Tablica 14).

Tablica 14. Povezanost vrste angioedema s ostalim imunološkim nalazima, specifičnom IgE i nalazu elektroforeze proteina u serumu

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				<i>P</i> *	
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno		
<b>Ostali imunološki nalazi</b>						
Uredni	53 (86,9)	11 (84,6)	16 (72,7)	80 (83,3)	0,27	
Eozinofilni kationski protein povišen	0	0	1 (4,5)	1 (1,0)		
Eozinofilni granulociti u obrisku sluznice nosa pozitivni	1 (1,6)	1 (7,7)	0	2 (2,1)		
Ukupna hemolitička aktivnost komplemента povišena	2 (3,3)	0	0	2 (2,1)		
Haptoglobin povišen	1 (1,6)	0	0	1 (1,0)		
Serološke pretrage na celijakiju povišene	1 (2)	1 (8)	2 (9)	4 (4,2)		
Cast elisa test na antibiotike pozitivan	0	0	1 (5)	1 (1,0)		
Serološke pretrage na autoimune bolesti pozitivne	2 (3)	0	1 (5)	3 (3,1)		
Epikutani test pozitivan	1 (2)	0	0	1 (1,0)		
Serološke pretrage na reumatoidne bolesti pozitivne	0	0	1 (4,5)	1 (1,0)		
<b>Specifični IgE</b>						
Pozitivno	7 (11,5)	8 (61,5)	9 (40,9)	24 (25)		<b>0,001</b>
Negativno	34 (55,7)	3 (23,1)	7 (31,8)	44 (45,8)		
Nije učinjen	20 (32,8)	2 (15,4)	6 (27,3)	28 (29,2)		
<b>Elektroforeza proteina u serumu</b>						
Uredno	48 (78,7)	13 (100)	12 (54,5)	73 (76)	<b>0,007</b>	
Abnormalno	13 (21,3)	0	10 (45,5)	23 (24)		

\*Fisherov egzakti test



Bradikininski angioedem značajnije više imaju ispitanici s hipertenzijom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,006$ ). Histaminski angioedem značajnije se više nalazi kod ispitanika koji nemaju komorbiditeta (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ), a oni ispitanici koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu značajno manje su s idiopatskim angioedemom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 15).

Tablica 15. Povezanost vrste angioedema sa simptomima, komorbiditetima, obiteljskoj anamnezi i prijašnjim alergijama

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				$P^*$
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
Urtikarija	9 (14,8)	4 (30,8)	8 (36,4)	21 (21,9)	0,08
Druge kožne promjene	13 (21,3)	1 (7,7)	5 (22,7)	19 (19,8)	0,61
Infekcija	6 (9,8)	1 (7,7)	1 (4,5)	8 (8,3)	0,87
Komorbiditeti					
Hipertenzija	36 (59)	4 (30,8)	5 (22,7)	45 (46,9)	<b>0,006</b>
Astma	2 (3,3)	1 (7,7)	1 (4,5)	4 (4,2)	0,76
Reumatološke i imunološke bolesti	2 (3,3)	1 (7,7)	3 (13,6)	6 (6,3)	0,14
Tumori i paraneoplastične promjene	6 (9,8)	1 (7,7)	2 (9,1)	9 (9,4)	>0,99
Endokrinološke bolesti	13 (21,3)	3 (23,1)	3 (13,6)	19 (19,8)	0,75
Psihijatrijske bolesti	6 (9,8)	0 (0)	0 (0)	6 (6,3)	0,30
Nema pridruženih bolesti	9 (14,8)	6 (46,2)	7 (31,8)	22 (22,9)	<b>0,02</b>
Ostale bolesti	7 (11,5)	1 (7,7)	3 (13,6)	11 (11,5)	0,90
Pozitivna obiteljska anamneza	60 (98,4)	13 (100)	18 (81,8)	91 (94,8)	<b>0,02</b>
Prijašnje alergije	51 (83,6)	10 (76,9)	17 (77,3)	78 (81,3)	0,69

\*Fisherov egzaktni test

Ispitanici koji su na antihipertenzivima značajnije više imaju bradikininski angioedem, oni koji uzimaju NSAR ili ostalu terapiju značajnije više su s idiopatskim angioedemom, kao i oni ispitanici koji ne uzimaju dodatnu terapiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost vrste angioedema s ostalom terapijom

	Broj (%) ispitanika prema vrsti angioedema				P*
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
Ostala terapija					
Antihipertenzivi	35 (57,4)	3 (23,1)	5 (22,7)	43 (44,8)	<b>0,001</b>
NSAR	4 (6,6)	1 (7,7)	3 (13,6)	8 (8,3)	
Antibiotici	4 (6,6)	2 (15,4)	0	6 (6,3)	
Ostala terapija	15 (24,6)	3 (23,1)	6 (27,3)	24 (25)	
Ne uzima terapiju	3 (4,9)	4 (30,8)	8 (36,4)	15 (15,6)	

\*Fisherov egzakti test

Značajno je učestalije oticanje oko očiju i oticanje kapaka kod idiopatskog angioedema u odnosu na ostale vrste (Fisherov egzakti test,  $P = 0,004$ ), dok po drugim lokalizacijama nema značajne razlike u raspodjeli s obzirom na vrstu angioedema (Tablica 17).

Tablica 17. Povezanost vrste angioedema s lokalizacijom

Lokalizacija	Broj (%) ispitanika				P*
	Bradikininski angioedem	Histaminski (mastocitni) angioedem	Idiopatski angioedem	Ukupno	
Oticanje mekih česti lica	32 (52,5)	8 (61,5)	8 (36,4)	48 (50)	0,31
Oticanje oko očiju i oticanje kapaka	6 (9,8)	1 (7,7)	9 (40,9)	16 (16,7)	<b>0,004</b>
Oticanje usnica	26 (42,6)	6 (46,2)	11 (50)	43 (44,8)	0,87
Oticanje jezika	21 (34,4)	3 (23,1)	4 (18,2)	28 (29,2)	0,35
Oticanje dišnih puteva	5 (8,2)	4 (30,8)	1 (4,5)	10 (10,4)	0,06
Oticanje vrata	4 (6,6)	2 (15,4)	1 (4,5)	7 (7,3)	0,51
Oticanje periferije (ruke, noge)	10 (16,4)	0	5 (22,7)	15 (15,6)	0,17
Abdominalne atake	9 (14,8)	0	1 (4,5)	10 (10,4)	0,25

\*Fisherov egzakti test

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju su oba spola bila podjednako zastupljena. Međutim, rezultati drugih studija pokazuju veći postotak žena među oboljelima. Tako su primjerice, u retrospektivnoj studiji provedenoj u SAD-u, u periodu od siječnja 2010. do prosinca 2017. godine, žene činile 62 % oboljelih od ukupno 88 pacijenata koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem, što približno odgovara broju ispitanika u našem istraživanju (32). Gotovo identične rezultate je imala i nacionalna presječna studija iz Španjolske, gdje su žene činile 62,8 % oboljelih. Oni su veći postotak žena tumačili na način da su autoimune bolesti češće kod žena pa je tako i AE češći u žena (33). Toj pretpostavci ide u prilog i koncept „preklapajućih autoimunih bolesti“ koji su opisali Bracke i suradnici pod pretpostavkom da su urtikarija ili AE češće prisutni uz neke druge autoimune poremećaje, a u podlozi svega bi mogla biti kronična upala i autoantitijela (34). Mogući razlog spolne razlike je i estrogen koji djeluje na kalikrein-kininski sustav koji je povezan sa patogenezom AE, a također napadi u žena mogu biti dodatno isprovocirani kontracepcijskim pilulama ili nadomjesnom terapijom estrogena (24). Studija iz Koreje također bilježi slične rezultate gdje su žene činile 59 % pacijenata. No, oni sugeriraju kako postoji mali broj studija o AE te rezultati ne moraju biti točni (35). Osim toga, bilježi se sve veći postotak oboljelih muškaraca (33). S druge strane, retrospektivna studija iz Hrvatske, provedena u periodu od 2009. do 2016., bilježi slične rezultate kao i naše istraživanje. Studija je provedena na 237 pacijenata u dvije bolnice, Klinička bolnica Merkur u Zagrebu i na Odjelu za otorinolaringologiju Opće bolnice u Šibeniku pri čemu je postotak oboljelih muškaraca u njihovom istraživanju bio 50,5 %, a u našem 51 % (36).

Gledajući dobnu raspodjelu pacijenata u našem istraživanju, najviše pacijenata je u dobi između 61 i 70 godina, čak  $\frac{1}{4}$  njih. U španjolskoj nacionalnoj presječnoj studiji, studiji iz Koreje i onoj provedenoj u Hrvatskoj pacijenti su bili mlađi (33, 35, 36). Rezultati najbližiji našima su bili oni iz Ujedinjenog Kraljevstva (UK) pri čemu je kod njih stopa hospitalizacije povezane s AE bila najveća u dobi od 65 godina (37).

Bk-AE je najzastupljenija vrsta AE u našem istraživanju, a u retrospektivnoj studiji iz Hrvatske Bk-AE je također bio vodeći uzrok posjeta hitnom prijemu (36). Tako visoka zastupljenost Bk-AE u odnosu na druge vrste AE bi se mogla objasniti ostalim rezultatima našeg istraživanja. Naime, ispitanici kojima je potvrđena dijagnoza Bk-AE su češće bolovali od arterijske hipertenzije i bili su značajnije više na antihipertenzivnoj terapiji, a prema klasifikaciji ACEi-AE je jedna od vrsta Bk-AE. Također, hipertenzija je i najčešći komorbiditet u ovom istraživanju te su antihipertenzivi najčešća terapija. I studija iz Hrvatske povezuje

antihipertenzivnu terapiju s velikom učestalošću Bk-AE. U studiji provedenoj u bolnici u Južnoj Australiji primjećen je porast incidencije AE u osoba starije životne dobi nakon što su započeli s antihipertenzivnom terapijom, prvenstveno ACEi-ima (37). Studija iz Hrvatske je imala slične rezultate našima za idiopatski AE, koji je u njihovom istraživanju bio zastupljen s 26 %, a u našem 22,9 % (36). Dok je u studiji Mansi i suradnika, idiopatski AE bio zastupljen sa 66 % (38).

Promatrajući pojedine vrste AE u odnosu na dob i spol pacijenata nema značajnije razlike u raspodjeli.

Nema značajnije razlike prema vrsti AE u odnosu na biokemijske analize te preko 80 % ispitanika ima urednu KKS i upalne parametre u granicama referentnih vrijednosti. U klasičnim laboratorijskim nalazima nema specifičnih parametara koji bi bili visoko sugestivni za postavljanje dijagnoze AE. Leukociti i CRP mogu u nekih pacijenata biti povišeni, ali sami nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze (10). Stoga se opsežna laboratorijska obrada u smislu krvne slike, sedimentacije eritrocita (SE) i testiranja urina ne preporuča, osim ako se smatra potrebnim na osnovu dobivenih informacija iz anamneze i kliničkog statusa (33).

Nema značajnije razlike prema vrsti AE u odnosu na vrijednosti imunoglobulina E, G, M i A i u gotovo svih pacijenata su u granicama referentnih vrijednosti. No, specifični IgE je značajnije više pozitivan kod ispitanika s MCM-AE. Razlog toga se nalazi u samoj patogenezi ovog tipa AE jer MCM-AE nastaje zbog degranulacije mastocita koja je potaknuta antitijelima specifičnim za antigen IgE nakon izlaganja alergenu (26).

Urtikarija se može pojavljivati zajedno s AE i to je u naših pacijenata bio slučaj u 21,9 % ispitanika, a slični rezultati su dobiveni i španjolskom studijom (33).

Otekline su najčešće zahvaćale meke česti lica, a najrjeđe vrat. Već prije spomenuto istraživanje iz Hrvatske je opet imalo slične rezultate kao i naše istraživanje te je kod njih otok lica i usnica činio najveći broj dolazaka na hitni prijem (36). Slične podatke je imalo i istraživanje provedeno u SAD-u tijekom 2019. godine. No, oni su imali veći postotak pacijenata koji su se javili zbog oticanja jezika i bolova u trbuhu (39). U Turskoj je provedeno istraživanje koje se baziralo na upitniku koji su ispunjavali sami pacijenti o učestalosti i težini njihovih napada. Pacijenti su prijavljivali najviše otok usana, ali vrlo često i periorbitalne edeme. Bk-AE se češće povezivao s oteklinom šaka i stopala (22). U našem istraživanju se idiopatski AE značajno češće povezivao uz oticanje oko očiju i oticanje kapaka, dok se za ostale lokalizacije nije mogla utvrditi značajna razlika u raspodjeli u odnosu na vrstu AE.

U istraživanju su ispitanici s pozitivnom obiteljskom anamnezom značajno manje imali idiopatski AE što odgovara podacima iz trenutne literature jer se pozitivna obiteljska anamneza češće povezuje s HAE u odnosu na ostale tipove AE (25). Dok su ispitanici bez komorbiditeta značajno više imali MCM-AE.

Najpropisivanija terapija su antihistaminici, a nakon toga se kao terapijska opcija preporučivalo izbjegavanje lijekova/hrane koji su uzrok AE. Antihistaminici su bili najčešće propisana terapija i u španjolskoj studiji, čak i u većem znatno većem postotku nego u našoj studiji (33). Razlog tomu se može naći u smjernicama koje preporučuju široku uporabu antihistaminika, ali i u tome da se svim bolesnicima preporuča kombinacija antihistaminika i intravenskih steroida u akutnom stanju (32, 33).

Uočeno je da su pacijenti na terapiji traneksamičnom kiselinom bili značajno stabilnije uz terapiju. Samim time pacijenti koji su bili stabilno uz terapiju su imale manje napada AE te su imali značajno manje posjeta hitnom prijemu. Učinkovitost u prevenciji napada AE je dokazalo i istraživanje iz 2011. godine provedeno u Španjolskoj (40). No, Maurer i drugi su 2018. godine pokazali da androgeni imaju veću učinkovitost te manje nuspojave u odnosu na traneksamičnu kiselinu (41). Ipak, najveći broj naših ispitanika je uspio postići remisiju bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Angioedem posredovan bradikininom je najčešći tip angioedema među ispitanicima
2. Angioedem posredovan bradikininom su značajnije više imali ispitanici koji su bolovali od hipertenzije te oni koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju
3. Ispitanici koji su u terapiji imali NSAR su značajnije više oboljevali od idiopatskog angioedema
4. Pozitivan specifični IgE se značajnije više bilježi u ispitanika s histaminskim (mastocitnim) angioedemom
5. Kod ispitanika s idiopatskim angioedemom značajno učestalije oticanje oko očiju i oticanje kapaka
6. Angioedem se u ovih ispitanika najčešće liječio antihistaminicima
7. Ispitanici koji su na terapiji traneksamičnom kiselinom su značajno stabilnije uz terapiju u odnosu na druge vrste liječenja pa samim time imaju manje potrebe za dolazak na hitni prijem.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati učestalost pojedinih vrsta angioedema. Ispitati etiopatogenetske čimbenike koji su doveli do nastanka angioedema. Ispitati vrstu primijenjene terapije te ispitati učinkovitost te terapije.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 96 pacijenata s dijagnozom angioedema koji su liječeni ambulantno, stacionarno i putem Dnevne bolnice na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 31. prosinca 2022. godine. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Za statističku obradu podataka korišten je Fisherov egzaktni test. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ .

**Rezultati:** U istraživanju su podjednako bila zastupljena oba spola, a najčešći tip angioedema je onaj posredovan bradikininom (63,5 %) koji se značajnije više povezuje s hipertenzijom ( $P = 0,006$ ) i antihipertenzivnom terapijom. Meke česti lica su najčešće bile zahvaćene oteklinom (44,8 %). Pozitivan specifični IgE značajnije više prisutan kod histaminskog (mastocitnog) angioedema ( $P = 0,001$ ). Najčešće propisana terapija su bili antihistaminici. Ispitanici liječeni traneksamičnom kiselinom značajno su stabilnije nego ispitanici na drugoj terapiji ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Angioedem posredovan bradikininom je bila najčešća vrsta angioedema. Ispitanici s hipertenzijom i oni koji su na antihipertenzivnoj terapiji se značajnije više povezuju s angioedemom posredovanim bradikininom, a NSAR s idiopatskim angioedemom. Ispitanici su najčešće liječeni antihistaminicima, dok su ispitanici na terapiji traneksamičnom kiselinom značajno stabilnije.

**Ključne riječi:** angioneurotski edem; hereditarni angioedem; imunologija, alergologija

## 8. SUMMARY

### **Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of angioedema**

**Objectives:** The aim of the study was to examine the frequency of certain types of angioedema. Furthermore, the aim was to identify the etiopathogenetic factors that caused angioedema and to examine the type of applied therapy and examine the effectiveness of that therapy.

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and methods:** The study included 96 patients of the Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergology of UHC Osijek with diagnosed angioedema between January 1, 2020 to December 31, 2022. The data was collected from the medical records. Fisher's exact test was used for the statistical data processing. The statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ .

**Results:** Both men and women were equally represented in the study, and the most common type of angioedema is bradykinin-mediated angioedema (63.5 %), which is significantly more associated with hypertension ( $P = 0.006$ ) and antihypertensive therapy. Swelling most often affected the soft tissues of the face (44.8 %). Positive specific IgE was significantly higher in histamine-induced angioedema ( $P = 0.001$ ). The most frequently prescribed therapy was antihistamines. Participants treated with tranexamic acid were significantly more stable ( $P < 0,001$ ).

**Conclusion:** Bradykinin-mediated angioedema was the most common type of angioedema. Participants with hypertension and those on antihypertensive therapy were more significantly associated with bradykinin-mediated angioedema while NSAIDs with idiopathic angioedema. It was most often treated with antihistamines and participants treated with tranexamic acid were significantly more stable.

**Keywords:** angioneurotic edema; hereditary angioedema; immunology, allergy



## 9. LITERATURA

1. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019 Jan;59:8-13.
2. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina.* 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. str 1293-1297.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):1961-1990.
4. Jayasinghe M, Caldera D, Prathiraja O, Jena R, Coffie-Pierre JA, Agyei J i sur. A Comprehensive Review of Bradykinin-Induced Angioedema Versus Histamine-Induced Angioedema in the Emergency Department. *Cureus.* 2022 Nov 30;14(11):e32075.
5. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. 2023 Jan 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538489/> (Datum pristupa: 15. 05. 2023.)
6. Ohn MH, Wadhwa R. Angioneurotic Edema. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560611/> (Datum pristupa: 17. 05. 2023.)
7. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 May 4;13(1):73.
8. Mateša D. Hereditarni angioedem [diplomski rad]. [Rijeka (HR)]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2021. 18 str.
9. Karadža-Lapić L, Barešić M, Vrsalović R, Ivković-Jureković I, Sršen S, Prkačin I i sur. HEREDITARY ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS IN CROATIA - FIRST NATIONAL STUDY, DIAGNOSTIC AND PROPHYLACTIC CHALLENGES. *Acta Clin Croat.* 2019 Mar;58(1):139-146
10. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2019 Jul;20(4):587-600.
11. Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. [Updated 2022 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/> (Datum pristupa: 20. 05. 2023.)

12. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021 May 9;10(9):2023.
13. Gülbahar O. Angioedema without wheals: a clinical update. *Balkan Med J*. 2021 Mar;38(2):73-81.
14. Gürbüz HGA, Seçinti DD, Neze H. Clozapine-induced late-onset angioedema. *Indian J Psychiatry*. 2020 Jan-Feb;62(1):95-96.
15. Chong KC, Hsu TH. Gabapentin-Induced Angioedema of Tongue. *J Acute Med*. 2021 Jun 1;11(2):72-73.
16. Cassano N, Nettis E, Di Leo E, Ambrogio F, Vena GA, Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clin Mol Allergy*. 2021 Dec 6;19(1):24.
17. Burd M, McPheeters C, Scherrer LA. Orolingual Angioedema After Tissue Plasminogen Activator Administration in Patients Taking Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Adv Emerg Nurs J*. 2019 Jul/Sep;41(3):204-214.
18. Swanson TJ, Patel BC. Acquired Angioedema. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430889/> (Datum pristupa: 20. 05. 2023. )
19. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pillai S., Stanična i molekularna imunologija, 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 281.
20. Wada A, Sawada Y, Sugino H, Nakamura M. Angioedema and Fatty Acids. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):9000
21. Kainat A, Phang CR, Ain NU, Agarwal B. The First Occurrence of Angioedema After Discontinuation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Cureus*. 2021 Nov 13;13(11):e19553.
22. Can PK, Degi Rmentepe EN, Etikan P, Kiziltaç K, Gelincik A, Demir S i sur. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 16;14(7):100554.
23. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug;61(1):40-49.
24. Kardum Ž, Prus V, Milas Ahić J, Kardum D. Successful treatment with Cinryze® replacement therapy of a pregnant patient with hereditary angioedema: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Jan 24;15(1):20.

25. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):59.
26. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018 Aug;24(14 Suppl):S292-S298.
27. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, Farkas H. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Front Immunol.* 2021 Dec 8;12:785736.
28. 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.
29. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. 2023 Jan 14. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538489/> (Datum pristupa: 22. 05. 2023.)
30. Marušić M. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
31. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
32. Kedarisetty S, Tint D, Michael A, Soliman AMS. Recurrent angioedema: Experience at a tertiary care urban medical center. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021 Jan 28;6(1):13-20.
33. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 2:21-6.
34. Božek A, Zajac M. Impact of comorbidities on risk of angioedema without urticaria in elderly patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 Dec 14;17(1):133.
35. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019 Mar;34(2):418-425.
36. Karadža-Lapić L, Pikivaca T, Pervan P, Jović Zlatović J, Delin S, Prkačin I. The Incidence and Frequency of Various Causes of Angioedema in Emergency Medicine. *Acta Med Acad.* 2018 May;47(1):11-17.
37. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;120(4):878-84.
38. Kedarisetty S, Tint D, Michael A, Soliman AMS. Recurrent angioedema: Experience at a tertiary care urban medical center. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021 Jan 28;6(1):13-20.

39. Riedl MA, Banerji A, Gower R. Current medical management of hereditary angioedema: Follow-up survey of US physicians. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Mar;126(3):264-272.
40. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C i sur. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422-41; quiz 442-3. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(2):3 p following 153.
41. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019 Jul 2;80(7):391-398.

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Opći podaci:**

Ime i prezime: Jelena Miletić

Datum i mjesto rođenja: 12. listopada 1998., Vukovar, Hrvatska

Adresa stanovanja: Nikole Tesle 9a, Bijelo Brdo, Republika Hrvatska

Telefon: +385 (99) 684 2796

E-mail: [jelenam1998@gmail.com](mailto:jelenam1998@gmail.com)

### **Obrazovanje:**

2005. – 2013. Osnovna škola „Bijelo Brdo“, Bijelo Brdo

2013. – 2017. Medicinska škola Osijek, Osijek

2017. – danas Sveučilišno integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

### **Aktivnosti:**

- sudjelovanje na 4. studentskom kongresu OSCON u Osijeku, 2022. (aktivno)
- sudjelovanje na 1. simpoziju „Organizirajmo zdravlje“, Osijek, 2022. (pasivno)
- sudjelovanje na 3. ljetnoj školi patofiziologije s temom „Understanding the complexity of human pathophysiology“ u Dubrovniku, 2022.
- vođenje radionica u srednjim školama na temu „Pogled u sebe“, 2023.
- sudjelovanje na 5. studentskom kongresu OSCON u Osijeku, 2023. (aktivno)
- sudjelovanje na Festivalu znanosti s posterom na temu „Alergije – kada naš imunološki sustav burno reagira“, 2023.
- demonstratorica na Katedri za farmakologiju, 2022. / 2023.
- članica Studentske sekcije za anesteziologiju, 2022. / 2023.