

# Hereditör anjioödemde kısa dönem danazol profilaksisi ile implant tedavisi: Vaka raporu

Zeynep Burçın Gönen(0000-0003-2725-9330)<sup>α</sup>, Fatma Doğruel(0000-0002-4290-2737)<sup>β</sup>,

Canay Yılmaz Asan(0000-0001-9868-6415)<sup>β</sup>, Leylağül Kaynar(0000-0002-2035-9462)<sup>γ</sup>, Mustafa Çetin(0000-0002-6861-6659)<sup>γ</sup>

*Selcuk Dent J, 2019; 6: 190-195 (Doi: 10.15311/selcukdentj.384245)*

Başvuru Tarihi: 26 Ocak 2018  
Yayına Kabul Tarihi: 30 Kasım 2018

### ÖZ

#### **Hereditör anjioödemde kısa dönem danazol profilaksisi ile implant tedavisi: Vaka raporu**

Hereditör anjioödem (HAÖ), C1 esteraz inhibitör proteininin konjenital eksikliğine bağlı olarak meydana gelen, nadir gözlenen, otozomal dominant bir hastalıktır. HAÖ atakları, spontan veya bir travmaya bağlı olarak, ekstremitelerde, yüzde, göğüste, hava yolunda veya karın bölgesinde şişlikler şeklinde meydana gelebilir. Dental işlemlerden önce, profilaksi amacıyla, androjenler, taze dondurulmuş plazma, C1 esteraz inhibitör protein konsantreleri ve antifibrinolitikler kullanılmaktadır. Bu vaka raporunda, danazol profilaksisi ile implant tedavisi uygulanan, hereditör anjioödemli bir hasta sunulmaktadır. Preoperatif 3 gün 100 mg ve operasyon günü 200 mg danazol profilaksisi ile hastanın sol üst molar bölgesine bir adet dental implant yerleştirilmiş ve postoperatif 2 gün 100 mg danazol tedavisine devam edilmiştir. Hastada implant tedavisine bağlı olarak, akut veya post operatif herhangi bir atak görülmemiştir. Rekürrent anjio ödem hikayesi olan hastalar, dental implant cerrahisinden önce, C1 esteraz inhibitör protein eksikliği yönünden, dikkatle değerlendirilmelidir. dental tedavilerden önce danazol veya C1 inhibitörleri ile yapılan kısa dönem profilaksi uygulamaları, HAÖ hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmakta oldukça faydalıdır.

### ANAHTAR KELİMELELER

**C1 esteraz inhibitör protein eksikliği, danazol, hereditör anjio ödem**

### ABSTRACT

#### **Short-term danazol prophylaxis of hereditary angioedema for dental implant treatment: Case report**

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disorder resulting from the congenital deficiency of functional C1 esterase inhibitor protein. HAE is manifested by attacks of swelling of the extremities, face, trunk, airway, or abdominal viscera, occurring spontaneously or secondary to trauma. For dental procedures, preoperative prophylaxis has been performed with attenuated androgens, fresh frozen plasma (FFP), C1 esterase inhibitor protein concentrate and antifibrinolytics. The aim of this case report was to present a dental implant treatment of patient with HAE and prevention the angioedema by administration of short-term danazol. Preoperative dose of danazol 100mg for 3 days was prescribed to patient. Dental implant to upper first right molar area was placed with an administration of danazol (200mg/ operation day) and 2 days postoperatively (100mg/d). There was no acute or post operative attack due to the implant therapy in the patient. Patients with a history of recurrent angioedema should be evaluated for functional C1 esterase inhibitor protein deficiency before undergoing oral surgeries. Short-term danazol or C1 inhibitor prophylaxis before dental treatments is useful to reduce mortality and morbidity in HAÖ patients.

### KEYWORDS

**C1 esterase inhibitor protein deficiency, danazol, hereditary angioedema**

Anjioödem, kapiller damarlardaki sıvının doku aralıklarına sızması sonucunda tekrarlayan şişliklerle karakterize bir durumdur.<sup>1</sup> 2 tip anjioödem olup bunlar hereditör ve kazanılmış olarak sınıflandırılır.<sup>2</sup> Hereditör anjioödem (HAÖ) klasik kompleman sisteminin başlangıç proteinlerini regüle eden C1 inhibitör protein defektine bağlı olarak gelişen, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır.<sup>3-5</sup> Hereditör anjioödem 3 farklı tipi bulunmaktadır. Hereditör anjioödem olgularının % 85'ini C1 INH enzim düzeyi düşüklüğünün görüldüğü tip I oluşturmaktadır. Tip II'de enzim düzeyi normal ya da yüksek olup proteinde fonksiyon bozukluğu

mevcuttur. Tip III'de ise C1 INH enzim düzeyi ve işlevi normal olup başlıca kadın hastalarda östrojene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>6</sup> Kazanılmış anjioödem ise C1 inhibitöre karşı gelişen poliklonal oto antikorlarla ortaya çıkan lenfoproliferatif bir hastalıktır.<sup>7</sup>

Anjioödem klinik olarak en sık üst ekstremiteler, yüz, boyun ve larinks tutar. HAÖ'nün en ciddi bulgusu hayatı tehdit edici larinks ödemidir. Larinks ödeminin klinik bulguları disfaji, ses değişiklikleri, stridor ve solunum sıkıntısı olarak sıralanabilir. Anjioödem atakları spontan olarak başlayabileceği gibi, stres, travma,

<sup>α</sup> Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

<sup>β</sup> Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kayseri, Türkiye

<sup>γ</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

enfeksiyonlar, ani ısı değişiklikleri, menstruasyon, gebelik gibi bazı tetikleyici faktörleri takiben de gelişebilir. Bu atakların solunum yolunu tıkayarak asfiksiye yol açması, hastalığın en tehlikeli özelliğidir.<sup>8</sup>

Hastalığın mortalite ve morbiditesini, atakların ağırlığı, sıklığı ve tutulan mukozal bölge etkilemektedir. Dolayısı ile atak tedavisi ve atak önleyici yaklaşımlar tedavinin esasını oluşturmaktadır. Atak gelişimini önlemede profilaksi, en az akut atak tedavisi kadar önemlidir. Farklı ilaçların kullanıldığı profilaktik tedavi ise kısa ve uzun dönem tedavi olarak ikiye ayrılır. Ayda birden fazla orta dereceli ve şiddetli atak geçiren hastalarda uzun süreli profilaksi önerilirken, dental tedaviler gibi atakları tetikleyebilecek işlemlerden önce kısa dönem profilaktik tedavi önerilmektedir.<sup>2</sup>

Profilaktik tedavide sıklıkla anabolik steroidler (danazol, stanozolol, oksandrolon) kullanılmakta olup, antifibrinolitikler (aminokaproik asit, traneksamik asit) daha düşük etkili ve yan etki riski yüksek olduğundan daha az tercih edilirler. Androjenler ise C1 inhibitörünün karaciğerdeki sentezini arttırmakta, kinin yıkımını hızlandırmakta, böylelikle kısa ve uzun süreli profilakside kullanılmaktadır. Diş tedavilerinden ve cerrahi operasyondan birkaç gün önce başlanan androjenler, potansiyel atak gelişimini önlemede faydalı olabilirler.

Larengeal, farengeal ve dil tutulumunun olduğu akut atakların tedavisinde taze donmuş plazma ve C1 INH konsantrisi tercih edilmektedir. Etki başlama süresinin uzun olması (48 saat) nedeniyle androjenler, akut atak tedavisinde etkili değildir. Karın ağrısı şeklinde izlenen akut ataklarda, semptomatik olarak spazmolitik ajanlar fayda sağlayabilir. Sadece ekstremitte ödeminin görüldüğü durumlarda ise tedaviye ihtiyaç yoktur.<sup>9</sup>

Bu vaka raporunda amaç, nadir görülen bir kalıtsal bir hastalık olan herediter anjioödem tanısı mevcut olan hastanın dental implant tedavisinin; kısa dönem danazol profilaksisi ile komplikasyonsuz bir şekilde gerçekleştirilebildiğini sunmaktır.

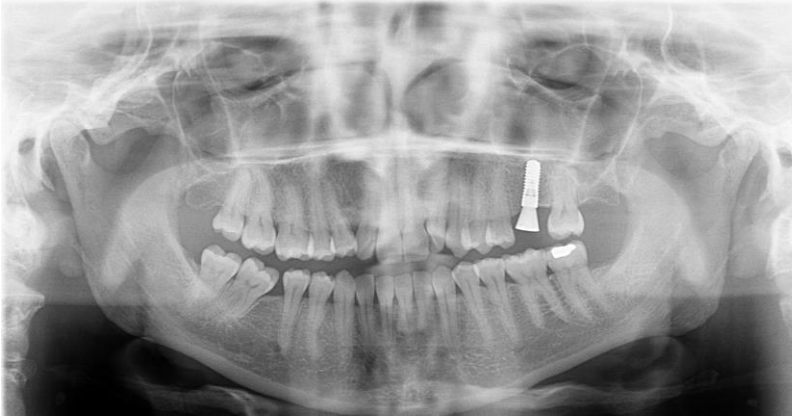
## OLGU SUNUMU

38 yaşında kadın hasta, implant tedavisi amacıyla Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurdu. Radyolojik ve ağız içi muayenesi yapılan hastanın sol üst molar bölgede tek diş eksikliği olduğu görüldü ve dental implant tedavisi ile rehabilitasyonu planlandı (Resim 1). Hastadan alınan anamnezde herediter anjioödem tanısı olduğu öğrenildi. Hastanın hikayesinde 3-4 yaşlarında başlayan ve aralıklı olarak tekrarlayan karın ağrısı ve larinks ödemi olmadan gelişen fasiyal şişlikler şeklinde ataklarının olduğu ve hastaya 18 yaşında HAÖ tanısı konulduğu öğrenildi. Atak dönemlerinde C1 inhibitör konsantrisi ve taze donmuş plazma ile tedavi uygulandığı öğrenilen hasta hematoloji bölümü ile konsulte edildi. İmplant cerrahisi öncesi alınan rutin laboratuvar tetkiklerinde C1 esteraz inhibitör protein düzeyi 32 mg/dl idi. 15 günde bir karın ağrısı şeklinde atak geçirdiği öğrenilen hastaya, hematoloji konsültasyonu doğrultusunda preoperatif profilaktik bir androjen türevi olan danazol başlandı. İmplant cerrahisinden 3 gün önce 100 mg, ameliyat günü ise 200 mg danazol ile profilaksi uygulanan hastanın, bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra lokal anestezi altında implant cerrahisi gerçekleştirildi. Kret tepesinden gerçekleştirilen horizontal insizyonun ardından dental implant soketi hazırlandı ve 1 adet implant (4.1x 12 mm ITI Straumann AG, Waldenburg, İsviçre) yerleştirildi. Bölge iyileşme başlığı yerleştirildikten sonra kapatıldı. Rutin analjezik önerisine ilave olarak hematoloji biriminin önerisi doğrultusunda postoperatif iki gün 100 mg danazol uygulamasına devam edilen hastada, işlem sırasında ve/veya işlemden sonra herhangi bir atak gelişmedi. Post operatif 7 gün sonraki kontrolde yara iyileşmesinin sorunsuz olduğu izlendi (Resim 2). Post operatif iki yıllık takibi yapılan hastada iyileşme sorunsuzdur.



**Resim 1.**

Hastanın pre-operatif panoramik radyografi görüntüsü

**Resim 2.**

İmplant tedavisinden bir hafta sonra alınan panoramik radyografi görüntüsü

## TARTIŞMA

Hereditör anjioödem, C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı, nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır.<sup>10,11</sup> İlk bulguları genellikle okul çağında gözlenir ve hormonal dalgalanmalardan etkilenir. En sık görülen semptomu vücudun herhangi bir yerinde beliren ağrısız, kaşıntısız şişliktir. Cilt lezyonları genellikle 2-5 gün sürer ve öncesinde karıncalanma hissi, eritema marginatum gibi prodromal belirtiler gözlenebilir. Erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde tekrarlayan cilt ödemi, karın ağrısı ve larinks ödemi bulunur.<sup>12</sup> Larinks ödemine bağlı ölüm, %25-30 oranındadır.<sup>13</sup>

Ataklar stres, basınç, travma, hormonlar, gebelik, alkol alımı, enfeksiyon ile tetiklenebildiği gibi, spontan olarak da başlayabilir. Patogeneizde rol oynayan anahtar mediyatör bradikininidir.<sup>14</sup> Şiddetli ataklar sırasında sıvının ekstrasvasküler alanda sekestre olmasıyla hipotansiyon gelişebilir. C1 inhibitör eksikliğinde klasik kompleman yolu ve diğer yollar kontrolsüz olarak aktive olur.<sup>15</sup>

HAÖ rekürren, kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. HAÖ, deri ve mukozanın alt tabakalarında bir veya daha fazla vazoaaktif mediyatör salınımına bağlı permeabilite artışı sonucu gelişmektedir.<sup>12,16</sup> HAÖ hikayesi olan hastaların %50'si hayatları boyunca en az bir kez larinks ödemi yaşamaktadır.

Tedavide 2 temel amaç vardır. Bunlar: 1) Akut atak tedavisi, 2) Profilaktik tedavidir. Profilaktik tedavi ise uzun süreli profilaksi ve cerrahi girişim gibi riskin arttığı dönemlerde uygulanan kısa süreli profilaksi olarak ikiye ayrılır. Minör cerrahi prosedürler, diş tedavileri gibi işlemler kısa süreli profilaksi gerektiren durumlardır.<sup>17</sup>

Oral mukoza ve dil, anjioödem atağının görüldüğü potansiyel olarak tehlikeli olabilecek bir bölgedir. Diş tedavileri mukozal travmaya bağlı olarak anjioödem atağını tetikleyebilir.<sup>18</sup> Diş ile ilgili girişimlerden önce, profilaksi uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir. Diş ile ilgili girişimlerden önce profilaksi amacı ile, taze donmuş plazma, antifibrinolitikler, androjenler ve C1 inhibitör konsantreleri kullanılmaktadır.<sup>19</sup> Bu ilaçlardan taze donmuş plazma ve antifibrinolitiklerin, yeterince koruyucu olmadığı kanıtlanmıştır.<sup>12</sup> Traneksamik asit daha az etkili olarak gözlenmiştir. Halen standart olarak uygulanan androjen ve C1 inhibitör konsantresidir.

Literatürde HAÖ hastalarında diş tedavilerinden önce uygulanan profilaktik tedavilerle ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Jurado-Palomo ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 24 HAÖ hastasına uygulanan dental tedavilerden önce profilaksi uyguladıklarını rapor etmişlerdir. Tüm hastalara işlemden 5 gün önce, her 8 saatte bir 200 mg danazol veya işlemden bir saat önce C1 inhibitör konsantresi uyguladıklarını ve sadece 3 hastada işlemden sonra orta düzeyde havayolu ödemi geliştiği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Androjen derivelerinin, HAÖ hastalarında atakları önleyici etkisinin olduğu ilk kez 1960 yılında metiltestosteron, daha sonra da danazol, stanazolol ve oksandrolon ile gösterilmiştir.<sup>20</sup> Danazol ve stanazolol en sık kullanılan atenuer androjenlerdir. Metiltestosteron ve oksandrolon alternatif olarak kullanılır. Androjenlerin HAÖ tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. En çok tartışılan mekanizma, karaciğerde C1-inhibitör sentezinin artması konusudur. Bazı araştırmacılar, HAÖ'nün uzun süreli profilaksisinde kullanılan androjenlerin, serum C1-inhibitör ve C4 düzeylerini arttırdığını öne sürerken<sup>21-23</sup> diğerleri herhangi bir ilişki olmadığını öne sürmektedirler.<sup>24</sup> Androjenlerin atak sıklığını ve şiddetini antifibrinolitiklerden daha etkin bir şekilde azalttıkları kanıtlanmıştır.<sup>8,25</sup> Bununla beraber yavaş etki etmeleri nedeniyle akut atak tedavisi için uygun seçenek değildir.<sup>25</sup> Danazol profilaksisi ile hastaların yaklaşık %50'sinde atak gözlenmemekte veya yılda en fazla bir atak ortaya çıkmaktadır.<sup>26</sup> Minimum etkin doza ulaşmak için gün aşırı veya haftada iki gün uygulama gibi alternatifler denenmelidir.<sup>8</sup> Eğer prodromal semptomlar veya hafif klinik belirtiler ortaya çıkar ya da presipitan faktörlerle karşılaşılırsa (üst solunum yolu enfeksiyonu gibi) doz birkaç gün için iki katına çıkarılır. Uzun süreli profilakside önerilen maksimum dozlar, danazol için günlük 200 mg, stanazolol için günlük 2 mg'dır.<sup>27</sup> Bu vakada hematoloji konsültasyonu sonucunda uyguladığımız protokol ise; implant cerrahisinden 3 gün önce 100 mg danazol, ameliyat günü 200 mg danazol ve ameliyattan sonraki iki gün preoperatif profilaksi ile devam edilmiştir. Bu şekilde hastada işlem esnasında ve sonrasında atak gelişmesi önlenmiştir.

HAÖ gelişmesi ırk, cinsiyet ya da etnik kökenden bağımsızdır. Ancak, kadınlar erkeklere göre daha ciddi şekilde etkilenmektedir ve bu olgu sunumunda da hasta kadındır. Ergenlikten sonra ortaya çıkması, menopozdan sonra azalma olması ve östrojen kullanımı ile alevlenmelerin görülmesi, HAÖ semptomlarında östrojenin önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Önceden belirlenemeyen ataklar, okul, iş ve sosyal hayatı etkilemekte ve hastaların tüm yaşam kalitesini azaltmaktadır. HAÖ ataklarının kesin bir nedeni yoktur. Ataklar hastaların % 30'unda baskı ve travmaya bağlı ortaya çıkarabilirken, diğer hastaların % 30'unda anksiyete önemli bir tetikleyici faktördür. Bu nedenle, HAÖ hastaları diş hekimliği, cerrahi ve tıp alanında önemli ve riskli bir hasta grubudur. Çünkü basit prosedürler bile ( dental implant, nazogastrik tüp yerleştirmek, özafagoduodenoskopi, trakeal entübasyon, vb) yüz, ağız içi ve larinks ödemi ve buna bağlı solunum yolu tıkanmasına neden olabilmektedir.<sup>2</sup> Diş tedavileri gibi girişimsel işlemlerden önce yapılacak uygun bir yönetim planı, HAÖ hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Danazol veya C1 inhibitörleri ile yapılan kısa dönem profilaksi, büyük tıbbi, cerrahi veya dental prosedürler öncesinde HAÖ hastaları için endikedir. HAÖ tanısı olan hastalar, olası bir anjiyoödem atağında acil müdahalelerin yapılması ve havayolun açıklığının sağlanması için mutlaka hastane ortamında, gerekli önlemler alınarak tedavi edilmelidir. Hastaların işlemlerden sonra hemen gönderilmemeleri ve postoperatif takiplerinin yine hastane şartlarında yapılması önerilmektedir. Bizim vakamızda işlemden önce danazol profilaksisi uygulanan hastaya, tedbir amaçlı damar yolu açıldı ve havayolu açıklığının sağlanması için oksijen desteği, airway, ambu gibi ilk yardım malzemeleri ve ilaçlar hazır bulundurulmuş işlem yapıldı. Hasta tedaviden sonra bir saat gözetim altında tutuldu ve herhangi bir atak gelişmediği gözlemlendikten sonra taburcu edildi.

Sonuç olarak, tekrarlayan anjiyoödem öyküsü olan hastalar, diş tedavisi öncesi fonksiyonel C1 esteraz inhibitör protein eksikliği açısından değerlendirilmelidir. Eksiklik olan hastalar yaşamı tehdit eden laringeal ödem gelişme ihtimali açısından risk altındadır. İşlemden önce profilaksi uygulaması ile ataklar önlenir ve bu durum HAÖ'nün akut tedavisi kadar önemlidir. Bununla beraber bu hastaların hastane ortamında tedavilerinin yapılması ve postoperatif atak gelişmediğinden emin olduktan sonra taburcu edilmeleri önerilmektedir. İyi bir destekleyici bakım ve hastalığın seyri hakkında yeterli bilgi, mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir.



**KAYNAKLAR**

1. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*. 2017 Mar; 62(1): 107-110.
2. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, Burgueño M, Caballero T. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(1): 1-6.
3. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 626-8.
4. Fabiani JE, Paulin P, Simkin G, Leoni J, Palombarani S, Squiquera L. Hereditary angioedema: therapeutic effect of danazol on C4 and C1 esterase inhibitors. *Ann Allergy* 1990; 64: 388-2.
5. Witschi A, Krahenbühl L, Frei E, Saltzman J, Spath PJ, Müller UR. Colorectal intussusception: An unusual gastrointestinal complication of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 96-8.
6. Eros N, Karolyi Z, Kozma L. Angioneurotic edema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Orv Hetil* 2001 9; 142(49): 2731-5.
7. Yılmaz M. Hereditör Anjioödemde Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics*, 2011; 4. 2: 13-6.
8. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 24.
9. Gelincik, AA. Hereditör Anjioödemde Akut Atakların Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics*, 2011; 4(2): 44-50.
10. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 80: 1774-84.
11. Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 457-61.
12. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): 51-131.
13. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 1082-6.
14. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(8): 1088-94.
15. Angeletti C, Angeletti PM, Mastrobuono F, Pilotti L, Ciccozzi A, Guetti C. Bradykinin B2 receptor antagonist of label use in short-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Oct-Dec; 27(4): 653-9.
16. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359(10): 1027-36.
17. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5(12): 182-99.
18. Maeda S, Miyawaki T, Nomura S, Yagi T, Shimada M. Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96(5): 540-3.
19. Papadopoulou-Alataki E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(1): 20-5.
20. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state of the art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2): 19-22.
21. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295(26): 1444-8.
22. Pitts JS, Donaldson VH, Forristal J, Wyatt RJ. Remissions induced in hereditary angioneurotic edema with an attenuated androgen (danazol): correlation between concentrations of C1-inhibitor and the forth and second components of complement. *J Lab Clin Med* 1978; 92(4): 501-7.
23. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65(1): 75-9.
24. Warin AP, Greaves MW, Gatecliff M, Williamson DM, Warin RP. Treatment of hereditary angioedema by low dose attenuated androgens: disassociation of clinical response from levels of C1 esterase inhibitor and C4. *Br J Dermatol* 1980; 103(4): 405-9.

25. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005; 139(3): 379-94.
26. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100(2): 153-61.
27. Baysan A, Güleç M. Hereditör Anjioödemde Atakların Önlenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Allergy Special Topics 2011; 4. 2: 36-43.

Yazışma Adresi:

Fatma DOĞRUEL  
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD  
Kayseri, Türkiye  
Tel : +90 352 207 66 66 - 29183  
E-Mail : fdogruel@yahoo.com