



C1 İNAKTİVATÖR

Diğer adı ve kısaltmalar: C1 esteraz inhibitörü; C1-INH; C1INA.

Kullanım amacı: Herediter angioödem teşhisi ve tedavisinin takibi amacıyla kullanılır.

Genel bilgiler:

- Kompleman sistemi hakkında genel bilgiler için Bk. Kompleman C3.
- C1 esteraz inhibitörü, kompleman sisteminin ilk üyeleri olan C1r ve C1s subünitelerini, koagülasyon şelalesinde aktive Hageman faktörü yani faktör XIa'yı, fibrinolitik sistemde plazmini ve kinin oluşturan sistemde kallikreini yani Fletcher faktörünü kontrol eden, dolayısıyla bütün bu sistemlerin regülasyonunda rol oynayan multispesifik bir proteaz inhibitörüdür. Böylesine önemli roller üstlenen C1 esteraz inhibitörünün eksikliğinde **angioödem** adı verilen hastalık tablosu oluşur. Angioödem, herediter ve sonradan ortaya çıkan formları bulunur. Herediter formda, %85 sıklıkla fonksiyonel C1 esteraz inhibitör aktivitesi ve antijen konsantrasyonu beraberce düşük bulunur. Vakaların %15 kadarında ise antijen konsantrasyonu normal veya hatta yüksek bulunduğu halde, aktivite belirgin derecede düşük bulunur. Yani fonksiyonel bir defekt söz konusudur. Sonradan ortaya çıkan angioödem, SLE, lenfoma ve diğer lenfoproliferatif hastalıklarda görülebilir. Hastalığın herediter ve sonradan ortaya çıkan formlarının ayırt edilmesinde kompleman C1q ölçümünden yararlanılabilir. Kompleman C1q konsantrasyonu herediter formda normal olduğu halde, sonradan ortaya çıkan formda düşük bulunur. Herediter angioödem ataklarının yaşamın ilk iki yılı içinde görülmesi nadirdir. Ataklar en sık olarak geç dönem çocukluk ve delikanlılık döneminden sonra başlar.
- C1 esteraz inhibitörü, proenzim olan C1'in aktif forma geçmesini engelleyici bir rol oynar. Eksikliğinde C1 kontrolsüz bir şekilde aktive olarak, C2'den kinine benzer aktiviteye sahip peptitlerin serbestlenmesine neden olur. Kinin benzeri aktiviteye sahip peptitler ise vasküler permeabilite artışına yol açar. Hastalık tablosu, vücudun çeşitli dokularında, tekrarlayan, geçici, kaşıntısız ödem oluşumu ile karakterizedir. Şikayetler genellikle 2-5 gün süreyle devam edip, bu sürenin sonunda yavaş yavaş ortadan kalkar. Ataklar halinde ortaya çıkan bu tablo, travma, emosyonel stres, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, menstruasyon, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü kullanımı ile provoke olabilir. Ödem, subkutan dokularda, gastrointestinal sistemde ve solunum sisteminde



meydana gelebilir. Şikayetler, tutulan doku ve organlara göre farklılık gösterir. Ürtiker cildin üst tabakalarını etkilediği halde, angioödemde cildin daha derin tabakalarında ödem oluşur. Nadir olmayarak görülen gastrointestinal tutulumda, bulantı, kusma, kolik tarzında ağrı ve gastrointestinal obstrüksiyonun diğer belirtileri görülebilir. Üst solunum sisteminin etkilenmesi halinde ise yaşamı tehdit edebilecek derecede larinks ödemi meydana gelebilir.

- Hastalığın herediter olduğunun bilinmesine karşın, vakaların yaklaşık %20-25 kadarından yeni spontan mutasyonların sorumlu olduğu ve dolayısıyla da aile öyküsü bulunmayabileceği bildirilmektedir. Bu güne kadar C1 inhibitör geni ile ilişkili 150 civarında mutasyon belirlenmiştir. Genetik testlere nadiren gereksinim duyulur.

Test sonucunun yorumu:

- Türbidometri veya nefelometri tekniği kullanılarak yapılan C1 esteraz inhibitörü konsantrasyonu ölçüm sonucunun düşük bulunması, herediter angioödem olasılığını destekler. Vakaların %80-85 kadarını oluşturan Tip I herediter angioödemde, enzimin konsantrasyonu ve dolayısıyla da aktivitesi düşük bulunur. Ancak vakaların %15 kadarını oluşturan Tip II herediter angioödemde yapısal defekt nedeniyle C1 esteraz inhibitörünün proteaz aktivitesi azaldığından, konsantrasyonun düşük bulunmaması hastalık olasılığını her zaman tam olarak ekarte ettirmez. Klinik bulguların belirgin olmasına karşın, C1 esteraz inhibitör konsantrasyonu normal bulunuyorsa, böyle bir durumda doğrudan aktivite ölçümü yapılması gerekir. Ancak aktivite ölçümü hizmetine ulaşmada zorluk varsa, öncesinde kompleman C4 ve C3 ölçümü de tanıya yardımcı olabilir. Kompleman C4 konsantrasyonunun düşük bulunmasına karşın C3 konsantrasyonunun normal bulunması, herediter angioödem olasılığını destekleyen bir veri olarak kabul edilir. Tek başına C4 konsantrasyonunun normal bulunması, herediter angioödem olasılığını çok düşük bir seviyeye indirir. Böyle bir durumda C1 esteraz inhibitörü aktivitesi ölçümüne başvurulması gerekmez. Herediter angioödem vakaların yalnızca %1'inden daha küçük bir kısmında C4 konsantrasyonu normal aralık sınırları içinde bulunur. Tip III herediter angioödem olarak adlandırılan bu tabloda, C1 inaktivatör konsantrasyonu ve aktivitesi normal bulunur. Geçmişte östrojenle ilişkili veya östrojene bağımlı angioödem olarak adlandırılan bu tablodan Faktör XII ile ilişkili bir mutasyonun sorumlu olduğu ve östrojen kullanımının mutant geninin aktivitesini artırdığı bildirilmektedir.



Teşhis	C4	C1-inaktivatör fonksiyonu	C1-inaktivatör düzeyi	C1q
HAE tip I	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
HAE tip II	Düşük	Düşük	Normal	Normal
HAE tip III	Normal	Normal	Normal	Normal
Kazanılmış angioödem	Düşük	Düşük	Normal/ Düşük	Düşük
ACE inhibitör angioödem	Normal	Normal	Normal	Normal
İdiyopatik angioödem	Normal	Normal	Normal	Normal

- Herediter angioödem atağı geçirmekte olan hastalarda, kompleman C4 ve C2 konsantrasyonu düşerken, C3 ve C1 konsantrasyonları normal kalır. Bu nedenle kompleman C4 ölçümünü herediter angioödem için ön tarama testi olarak önerenler de vardır.
- C1 inaktivatör konsantrasyonunun yetişkin değerlerine 3-36 ay içinde yükseldiği, bu nedenle de en azından 1 yaş öncesinde elde edilecek düşük sonuçların bir anlam ifade etmeyeceği bildirilmektedir.

Numune: Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 500 µL.

Çalışma yöntemi: Türbidometri, nefelometri

Referans aralığı: 0.15 – 0.35 g/L. (C1 esteraz inhibitör aktivitesinin, yetişkin seviyesine 3-36 ay arasında ulaştığı bildirilmektedir.)