

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALARININ ODYOLOJİK VE
VESTİBÜLER BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MALİK AFİFOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALARININ ODYOLOJİK VE
VESTİBÜLER BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MALİK AFİFOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. FAKİH CİHAT ERAVCI

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan, tezimi yaptığım süre boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, engin bilgi birikimi, detaylara verdiği önem ve özverisiyle tezimin her aşamasında bana ışık tutan, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan, beni yüreklendiren, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım sayın Doç. Dr. Fakih Cihat Eravcı hocama şükran ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde üzerimde büyük emekleri olan, çalışkanlığı ve azmi ile kendisine her zaman hayran olduğum, hayatın her konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim ve asistanı olmaktan gurur duyduğum Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hamdi Arbağ hocama, bilgisine ve becerisine sonsuz saygı duyduğum, hiçbir konuda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, şefkatini ve ilgisini her daim hissettiğimiz sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Eryılmaz hocama, kliniğe adım attığım günden itibaren beni ve diğer tüm asistan arkadaşlarımı kardeşi gibi gören, bilgisini ve tecrübesini bizden esirgemeyen Prof. Dr. Mitat Arıcıgil hocama, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iş disiplini konusunda kendisini örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Dündar hocama ve kısa süreliğine de olsa birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Rukiye Özçelik Erdem'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Allerji immünoloji Anabilim dalında Prof. Dr. Şevket Arslan, Doç. Dr. Fatih Çölkesen hocalarıma ve ekibine teşekkür ederim.

Kliniğimizde senelerdir birlikte çalıştığım, acısıyla tatlısıyla güzel anılar biriktirdiğimiz uzman olmuş değerli kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma, odyometri ekibine, klinik ve ameliyathanedeki hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu hayatta beni ben yapan, eşitliğe, özgürlüğe, insanlığa ve en önemlisi kendime saygı duymayı öğreten uzakta olsalar da varlıklarını hep yanımda hissettiğim anneme, babama,

Bu süreçte desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Raşa'nın ailesine

Bana hayatımın en büyük mutluluklarını ve canım oğullarım Kerem ve Mehmet'i verdiği ve dünyada'ki bütün zorluklara beraber göğüs gerebileceğimize inandırdığı için yoldaşım, sevgili eşim Raşa'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTALARININ ODYOLOJİK VE VESTİBÜLER BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Malik AFİFOĞLU, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2024

Amaç: Herediter anjioödem (HAE), otozomal dominant geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Literatürde HAE'nin odyo-vestibüler fonksiyonlarının üzerine etkisi araştırılmamış olup mevcut çalışmada herediter anjioödem hastalığının odyo-vestibüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 20 herediter anjioödem hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki gruba otoendoskopik muayenesi ve katılımcılara araştırma verilerinin elde edilmesinde sosyo-demografik özelliklerinin kaydedileceği anket formu, saf ses odyometresi, kalorik test, Video Head Impulse Test (VHIT) ve komputeze dinamik posturografi (KDP) testleri ve baş dönmesi engellilik envanteri (BEE) uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen HAE hastaların 11(%55)'i, kontrol grubunun ise 12 (%60)'si kadındı. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Hastaların hava ve kemik yolu işitme seviye ölçümlerinden 2000 Hz ölçümleri dışındaki (500, 1000 ve 4000 Hz) ölçümlerde, hasta grubu işitme seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0,005$). Kalorik testte hasta grubunda 9 (%45) hastanın kanal parezisi saptandı, kontrol grubunda ise kanal parezisi saptanmadı. İstatistiksel olarak hasta grubunda kanal parezisi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Maksimum yavaş phase velocity (MSPV) parametresi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük belirlendi ($p=0,023$). VHIT'te hasta grubunda 6 (%30) hastada vestibulo-ocular refleks (VOR) kazanç kaybı görüldü. Ayrıca 11 (%55) hastada patolojik sakkad (covert,overt) izlendi. Kontrol grubunda ise VOR kazanç kaybı ve

patolojik sakkad hiç izlenmedi. İstatiksel olarak VOR kazancı hasta grubun sol anterior (LA) ve sol lateral kanal (LL)'lerinde, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,035; p=0,006). KDP sonuçları incelendiğinde hasta grubunda, kontrol grubuna göre Visual (AP), VES (AP), PREF (AP), Global (AP), Visual (ML), VES (ML), PREF (ML), Global (ML) parametreleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p<0,001). BEE'de hasta grubunun 7 (%35)'inde dizziness handikap izlendi; birinde (%5) hafif ve 6'sında (%30) orta derece handikap izlendi. Buna karşın kontrol grubunu bireylerinde dizziness handikap izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmamız, HAE hastalarının odyo-vestibüler sistemin değerlendirilmesini gerçekleştiren literatürdeki ilk çalışmadır. HAE hastalarının odyo-vestibüler sistemlerinin etkilendiği objektif ve subjektif değerlendirmelerle ortaya konmaktadır. Bu hasta grubu baş dönmesi şikayetleri ile kliniklere başvurabileceği ve ilk tanı anında dahi olabileceği bilinmelidir. Ek olarak bu hastalara yönelik spesifik vestibüler rehabilitasyon programları uygulanabilir ve hastaların vestibüler fonksiyonları düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Herediter anjioödem, VHIT, Kalorik test, Posturografi, BEE.

ABSTRACT

EVALUATION OF AUDIOLOGICAL AND VESTIBULAR FINDINGS IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

Dr. Malik AFİFOĞLU, Specialist Thesis, KONYA, 2024

Objective: Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance. In the literature, the impact of HAE on audiovestibular functions has not been investigated. This study aimed to evaluate the audiovestibular functions in patients with hereditary angioedema.

Method: The study included 20 patients with hereditary angioedema and 20 healthy control subjects. Both groups underwent otoendoscopic examination and completed a questionnaire to record socio-demographic characteristics. Additionally, pure tone audiometry, caloric test, Video Head Impulse Test (VHIT), computerized dynamic posturography (CDP), and the dizziness handicap inventory (DHI) were administered to the participants to obtain research data.

Results: Of the HAE patients included in the study, 11 (55%) were female, while 12 (60%) of the control group were female. The age and gender distribution in both the patient and control groups were found to be statistically similar ($p>0.05$). In the hearing level measurements of air and bone conduction, except for the 2000 Hz measurements, the patient group's hearing levels were significantly lower compared to the control group at 500, 1000, and 4000 Hz ($p<0.005$). In the caloric test, canal paresis was detected in 9 (45%) patients in the patient group, whereas no canal paresis was found in the control group. Statistically, canal paresis was significantly higher in the patient group compared to the control group. The maximum slow phase velocity (MSPV) parameter was found to be lower in the patient group compared to the control group ($p=0.023$). In the VHIT, vestibulo-ocular reflex (VOR) gain loss was observed in 6 (30%) patients in the patient group. Additionally, pathological saccades (covert

and overt) were observed in 11 (55%) patients. The presence of VOR gain loss and pathological saccades in the patient group was statistically significant compared to the control group. In the control group, no VOR gain loss or pathological saccades were observed. Statistically, VOR gain was significantly lower in the left anterior (LA) and left lateral (LL) canals of the patient group compared to the control group (p values: $p=0.035$; $p=0.006$, respectively). When examining the CDP results, the Visual (AP), VES (AP), PREF (AP), Global (AP), Visual (ML), VES (ML), PREF (ML), and Global (ML) parameters in the patient group were found to be significantly lower compared to the control group ($p<0.001$). In the DHI, dizziness handicap was observed in 7 (35%) patients in the patient group; mild in 1 (5%) and moderate in 6 (30%). In contrast, no dizziness handicap was observed in the control group

Conclusion: This study is the first in the literature to evaluate the audio-vestibular system in patients with HAE. It demonstrates that the audio-vestibular systems of HAE patients are affected through objective and subjective assessments. It should be known that this patient group may present to clinics with complaints of dizziness, even at the time of initial diagnosis. Additionally, specific vestibular rehabilitation programs can be applied to these patients, and their vestibular functions should be regularly monitored.

Keywords: Hereditary angioedema, VHIT, caloric test, posturography, DHI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması.....	4
2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör.....	5
2.1.3.2 Sınıflama.....	6
2.1.4 Klinik.....	6
2.1.5 Tanı ve Laboratuvar.....	8
2.1.6 Tedavi.....	9
2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım	9
2.1.6.1.1 C1 İNH Konsantreleri.....	9
2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti (İkatibant).....	9
2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü (Ekallantid).....	10
2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma	10
2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler	10
2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi.....	10
2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi.....	11
2.2 KULAK ANATOMİSİ.....	14

2.2.1	Dış Kulak Anatomisi	14
2.2.2	Orta kulak	15
2.2.3	İç Kulak ve İşitme	17
2.2.3.1	Odyolojik Değerlendirme	21
2.2.3.1.1	Saf Ses Odyometri Testi	21
2.2.3.1.2	Timpanometri Testi	22
2.2.3.1.3	Stapes Refleksi	23
2.2.3.1.4	Elektrofizyolojik Testler	23
2.3	DENGE VE DENGE SİSTEMİ	24
2.3.1	Vestibüler Sistem Embryolojisi	24
2.3.2	Periferik vestibüler sistem Anatomisi ve fizyolojisi	25
2.3.3	Merkezi Vestibüler Anatomisi	27
2.3.4	Periferik Vestibuler Sistem Hastalıkları:	28
2.3.5	Vestibüler Sistem Değerlendirilmesi	29
2.3.5.1	Nistagmus Muayenesi	29
2.3.5.2	Okülomotor Testler:	30
2.3.5.3	Kalorik Testi	30
2.3.5.4	VHIT	31
2.3.5.5	Postürografi:	32
2.4	AMAÇ	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1	Saf ses odyometresi	34
3.2	Kalorik Test	34
3.2.1	Zayıflık yüzdesi (kanal parezisi)	35
3.2.2	Horizontal velocity (labirent reaktivite)	35
3.2.3	Maksimum yavaş phase velocity	35
3.3	Video Head Impulse Test (VHIT)	36
3.4	Kompüterize Dinamik Postürografi (KDP)	38
3.5	Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (BEE)	41
4.	BULGULAR	42

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	68
Ek-1	68

TABLULAR

Tablo 1: İşitme kayıplarının sınıflandırılması	22
Tablo 2: Periferik vertigo nedenleri.....	29
Tablo 3: Grupların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	42
Tablo 4: Grupların İşitme Testi Sonuçlarının İncelenmesi.....	43
Tablo 5:Grupların Kalorik Ölçümlerinin İncelenmesi.....	45
Tablo 6:Grupların VHIT Ölçümlerinin İncelenmesi	46
Tablo 7: Anterior Kanal VHIT Bulguları	47
Tablo 8: Lateral Kanal VHIT Bulguları.....	48
Tablo 9: Posterior Kanal VHIT Bulguları.....	48
Tablo 10: Grupların Posturografi Ölçümlerinin İncelenmesi	50
Tablo 11: Grupların BEE Ölçümlerinin İncelenmesi	53

ŞEKİLLER

Şekil 1:Dış, orta ve iç kulağın genel anatomik görünümü.....	14
Şekil 2: Aurikula anatomisi.....	15
Şekil 3:Kemikçikler.....	17
Şekil 4:kemik ve Membranöz labirent.....	19
Şekil 5: Vestibüler sistem.....	27
Şekil 6: Baş hareketleri ve SSK stimülasyonu.....	32
Şekil 7: Normal bir sağa doğru HIT ve anormal bir sola doğru HIT'in baş ve göz hızı profilleri.....	32
Şekil 8: Hasta bireyine ait kalorik sonuçları.....	36
Şekil 9: Synapsys v-HIT Ulmer sistemi (synapsys.fr).....	37
Şekil 10: Hastaya ait VOR sonuçları.....	38
Şekil 11: Synapsys Dinamik Postürografi Sistemi (synapsys.fr).....	40
Şekil 12: Hastaya ait sensöryel Organizasyon Test(SOT) skorları.....	41
Şekil 13: Kontrol ve Hasta Grubunda İşitme Sonuçlarının Dağılımı.....	44
Şekil 14: Kontrol ve Hasta Grubunda VHIT'te VOR kazancı Dağılımı.....	49
Şekil 15: Kontrol ve Hasta Grubunda VHIT'te tespit edilen Sakkadların Dağılımı .	49
Şekil 16: Kontrol ve Hasta Grubunda AP Posturografi Parametrelerinin Dağılımı...	51
Şekil 17: Kontrol ve Hasta Grubunda ML Posturografi Parametrelerinin Dağılımı .	52

KISALTMALAR

SERPİN	Serin proteaz inhibitörü
PPK	Plazma pre-kallikrein
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininogen
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
HAE	Hereditör anjioödem
C1 İNH	C1 inhibitörü
MASP1	Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease 1
MASP2	Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease 2
C1INH-HAE	C1 inhibitör eksik veya fonksiyonu bozuk hereditör anjioödem
C1INH-n-HAE	C1 inhibitör normal hereditör anjioödem
FXII	Faktör 12
FXIIa	Faktör 12a
FXIIf	Faktör 12f
FXII-HA	Faktör 12 mutasyonuna bağlı HAE
PLG-HA	Plazminogen mutasyonuna bağlı HAE
ANGTP1-HA	Anjiopoyetin mutasyonuna bağlı HAE
KNG1-HA	Kininogen mutasyonuna bağlı HAE
MYOF-HA	Miyoferlin mutasyonuna bağlı HAE
HS3ST6	Heparan Sülfat 3-O-sülfotransferaz
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
C4	Serum kompleman faktör 4
C3	Serum kompleman faktör 3

C2	Serum kompleman faktör 2
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
MG	Miligram
ml /kg	Mililitre/kilogram
IU/KG	İnternasyonel ünite/kilogram
Mg/kg	Miligram/kilogram
DKY	Dış kulak yolu
SSK	Semisirküler kanal
Db	Desibel
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniveristesi
ABR	Auditory brain stem response
VHIT	Video Head Impulse Test
VOR	VestibülerOcular Refleks
BEE	Baş engellilik envanteri
VNG	Videonistagmografi
MSPV	Maksimum slow phase velocity
LA	Left anterior
RA	Right anterior
LP	Left posterior
RP	Right posterior
LL	Left lateral
RL	Right lateral
KDP	Komputerize dinamik posturografi
SOT	Sensori organizasyon test

AP	Anteroposterior
ML	Medialolateral
VES	Vestibüler
SOMES	Somatosensöriyel
PREF	Preferential

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör anjioödem (HAE) tipik olarak yüz, ekstremiteler ve genital organlarda tekrarlayan şiddetli masif, lokalize ödem atakları ile kendini gösteren otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Şiddetli vakalarda, ödem üst solunum yollarına ve gastrointestinal sisteme yayılabilir, bu da hava yolu tıkanıklığı ve akut karın ağrısı, bulantı ve ishale neden olabilir [1]. Ayrıca HAE atakları nadir de olsa baş dönmesi ile başlayabilir [2].

HAE'deki semptom ve bulguların ortaya çıkmasında, artan vasküler geçirgenlik sorumludur. Bradikinin kısa ömürlü, küçük ve vazoaaktif bir peptittir. Bu peptit HAE'deki vasküler geçirgenliğin artmasından ve bu nedenle ödemin oluşmasından sorumlu temel mediatördür. Ayrıca bradikinin C1-INH eksikliği veya fonksiyon bozukluğu durumunda, plazma kontakt sistemi tarafından aktive ediliyor [3].

Kalorik test, vestibüler testler arasında en yaygın kullanılan ve en eski test olarak bilinir. Kalorik testte lateral SSK uyarılmaktadır. Bu testte, endolenfin ısınması ve soğutulması yoluyla belirli bir endolenf akımının oluşmasını amaçlanır. En uzun süre ve yoğunlukta nistagmus ± 7 derecelik (30 ve 44 derecede) uyarılarla meydana gelir.

Son yıllarda giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan Video Head Impulse Test (VHIT), her iki kulağın tüm yarım daire kanallarının özgül vestibülo-oküler refleks (VOR) kazançlarını ölçen bir vestibüler testtir. Kısa sürede uygulanabilir olması ve hastalar tarafından kolayca tolere edilebilir olması, VHIT'in en büyük avantajlarından biridir. Bu test, baş hareketlerine yanıt olarak göz hareketlerini değerlendirilerek vestibüler sistemin fonksiyonlarını değerlendirir. Tüm lateral, anterior ve posterior semisirküler kanallar için VOR cevabının objektif verilerine, yaklaşık 5 dakikalık bir test ile sahip olunur.

Komputerize dinamik posturografi (KDP) kişinin vestibüler, görsel ve somatosensöryal sistemlerinin koordinasyonunu ve buna bağlı olarak dengesini

değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Hasta, gözleri açık ve kapalı olarak test platformu üzerinde dururken platform hareket ettirilerek kişinin denge becerisi test edilir.

Literatür incelemesi yapıldığında, bizim inceleyebildiğimiz kadarı ile HAE'nin odyo-vestibüler değerlendirilmesi yoktur. Mevcut çalışmanın nadir izlenen HAE hastalığının odyo-vestibüler sistem üzerindeki etkisini değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla odyometriye ek olarak vestibüler sistemi değerlendirmek için objektif kalorik testi, VHIT, KDP ve subjektif BEE kullanıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HEREDİTER ANJİÖDEM

HAE, otozomal dominant geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Bu hastalıkta, ürtiker ve kaşıntı olmadan, subkutan, submukozal ve mukozal dokunun ödemi görülür [4, 5]. Genellikle deri, gastrointestinal sistem ve hava yolu mukozasında etkilenme görülür. Anjiödem ataklar şeklinde ortaya çıkar ve 2-5 gün içinde düzelir. Ancak, solunum yollarının etkilenmesi ölümcül olabilir [1].

2.1.1 Tarihçe

Hipokrat (460-377 M.Ö.), dokulardaki şişmeyi tanımlamak amacıyla “ödem” terimini kullandı. 1882 yılında Quincke, anjiödemi tıbbi bir terim olarak tanımladı [1]. 1887'de Osler, Philadelphia Sinir Hastalıkları birimine atanmış ve orada ağrısız, kaşıntısız ve 1-4 gün süren şişme atakları olan 24 yaşındaki bir kadın hastadan bahsetmiştir (Bayan H.). Osler, bu ataklarda karın ağrısı, bulantı ve kusmanın eşlik ettiğini belirtti. Bayan H., annesinde de benzer bulguların olduğunu söyledi. Ayrıca, Bayan H.'nin büyükbabasının ailede 5 kuşaktır benzer şikayetlere sahip olduğu ve 2 aile üyesinin asfiksi nedeniyle hayatını kaybettiğini belirtti [6]. Donaldson başkanlığındaki araştırma grubu, Osler'den 75 yıl sonra C1 INH'ünün anjiödem gelişiminde merkezi bir rol oynadığını tanımladı [1].

Landerman, 1962 yılında HAE'nin belirti, semptom ve ayırıcı tanı kriterlerini belirledi ve alerjik ve alerjik olmayan, kalıtsal ve kalıtsal olmayan kriterleri ortaya koydu. Ayrıca, alerjenlere maruziyet sonrasında ortaya çıkan alerjik tip anjiödemde nadiren prodromal bir dönem olduğunu ve antihistaminik ve adrenaline iyi yanıt verdiğini tanımlandı [7]. 1965 yılında Rosen ve ekibi, bir grup HAE hastasının plazmasını inceleyerek C1 INH düzeyinin normalden yüksek olduğunu, ancak işlevsiz olduğunu tespit etti ve bu şekilde tip 2 HAE tanımlandı [8].

Allen Kaplan ve ekibi, birkaç yıl sonra yaptıkları çalışmalarda, kontakt sisteminden kaynaklanan plazmanın mediatörünün, vasküler permeabilite artışı ve doku ödeminden sorumlu olduğunu keşfedildi [9]. Bu çalışmalar sonucunda 1990'ların sonlarında, Quincke'den yaklaşık 115 yıl sonra, kontakt koagülasyon sisteminin son

ürünü olan bradikinin HAE gelişiminde temel bir mediatör olduğu kanıtlandı. 2000'li yıllarda, yeni bir HAE türü tanımlanmıştır ve bu hasta grubunda kompleman 4 ve C1 İNH düzeylerinin normal olduğu, ancak artmış bradikinin üretimi olduğu gösterildi. 2006 yılında, faktör 12 genindeki mutasyonun kaynaklandığı tespit edildi ve buna tip 3 denildi [1].

2.1.2 Epidemiyoloji

HAE, en sık rastlanan türü Tip 1 HAE olmasına rağmen gerçek prevalansı bilinmemektedir. Prevalans değeri bölgesel farklılıklar gösterse de tahminen 1:50.000 ile 1:100.000 arasında yer aldığı belirtilmektedir [5, 10].

Hastalıktan kadınla erkek eşit oranda etkilenmektedir. Ancak klinisyenler daha çok kadın hasta ile karşılaştıklarını ifade etmektedirler. Bunun sebebi tanı konulabilirlik ve hormonal mekanizmaların kliniğe yansımaları olarak düşünülmüştür [11].

2020 yılında yapılan sistematik bir çalışmanın sonuçlarına göre her 67.000 kişiden birine HAE teşhisi konulmuş ve bu hastaların %90'ını Tip 1 HAE oluşturmuştur. 2020 yılındaki nüfus baz alınarak yapılan çalışmalar, dünya genelinde toplamda 116.100 HAE hastası olduğunu, bunlardan yaklaşık 5.000'inin Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğunu öngörmektedir. HAE, herhangi bir etnik grupta özel olarak görülmemektedir [12].

2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması

HAE'deki semptom ve bulguların ortaya çıkmasında, artan vasküler geçirgenlik sorumludur. Bradikinin kısa ömürlü, küçük ve vazoaktif bir peptittir. Bu peptit HAE'deki vasküler geçirgenliğin artmasından ve bu nedenle ödemin oluşmasından sorumlu temel mediatördür. Ayrıca bradikinin C1-INH eksikliği veya fonksiyon bozukluğu durumunda, plazma kontakt sistemi tarafından aktive ediliyor [3].

C1 İNH multifonksiyonel serin proteaz inhibitörü (SERPİN) bir glikoproteindir [13, 14]. Plazmada bulunan bu inhibitör, kontakt aktivasyon sistemi,

koagülasyon sistemi, kallikrein-kinin sistemi ve kompleman sistemi gibi çeşitli plazma kaskadlarını inhibe etme özelliğine sahiptir. Kontakt sistemin ürünü olan bradikinin oluşumunda temel mediyatördür. C1 İNH eksikliği veya fonksiyon bozukluğu durumunda, plazma kontakt sistemi etkilenir ve bunun sonucunda bradikinin üretimi artar, bu da HAE ataklarına yol açar [14].

2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör

Plazma kontakt sistemi, faktör 12, plazma pre-kallikrein (PPK) ve yüksek molekül ağırlıklı kininogen (HMWK) gibi temel proteinleri içerir. Faktör 12, dolaşımda aktive olmamış bir proenzim olarak bulunur ve negatif yüzeylerle etkileşim sonucunda aktif formu olan faktör 12a (FXIIa) haline dönüşür [15].

Plazmin ve kallikrein, FXIIa'nın oluşumuna katkıda bulunarak FXIIa oluşumunu hızlandıran pozitif bir geri dönüş sağlarlar. FXII oluşturan gende transkripsiyona yol açan östrojenin etkisi, östrojen alımı, gebelik veya menstrüasyon gibi durumlarda dışarıdan alınan östrojen artışıyla birlikte FXII oluşumunu tetikler [16]. FXIIa, prekallikrein kallikrein dönüşümünü tetikler ve FXIIa ile kallikrein birlikte HMWK'nın parçalanmasıyla bradikinin oluşumuna sebep olur. Faktör 12f (FXIIIf), FXIIa'dan türeyen bir ürün olarak plazminojenin plazmin'e dönüşümünü hızlandırır ve plazmin de HMWK'dan bradikinin oluşumuna katkıda bulunur [15].

SERPİN ailesine ait olan C1 İNH'ü, kompleman (klasik yoldaki C1r ve C1s, lektin yolundaki MASP1, MASP2), plazma kontakt (faktör 12 ve kallikrein), koagülasyon (faktör 11 ve trombin) ve fibrinolitik (doku plazminojen aktivatörü ve plazmin) kaskadlarını inhibe eden bir glikoproteindir [17].

C1 İNH, C1qrs kompleksini inhibe ederek klasik kompleman yolundaki C1q, C1s, C4 ve C2'nin aktivasyonunu engeller. HAE'de C4 ve C2 düzeyinde düşüklük gözlenir, çünkü C1 İNH, C4 ve C2'nin aşırı tüketimine bağlı olarak bu aktivasyonu önler [15]. C1 İNH eksikliğinde faktör 12 ve kallikrein aktivasyonu engellenmediği için aşırı bradikinin üretimi meydana gelir [18].

Bradikinin, HMWAK'ın proteolitik yıkımı sonucunda oluşan peptit yapıda olmayan bir moleküldür [19]. Bradikinin, etkisini başlıca endotel yüzeyinde bulunan

B2 reseptörüne bağlanarak oluşturur. Bu bağlanmanın sonucunda damar geçirgenliğinde artış, vazodilatasyon ve düz kaslarda kasılma meydana gelir [15].

2.1.3.2 Sınıflama

Hereditör anjiödem (HAE), C1 İNH fonksiyonuna dayanarak iki farklı şekilde sınıflandırılır: C1 İNH düzeyi veya aktivitesinde bozukluk olan (C1 İNH-HAE) ve C1 İNH düzeyi ve aktivitesi normal olan (C1 İNH-n-HAE). C1 İNH, SERPİNG 1 genindeki mutasyon sonucu meydana gelir ve iki alt gruba ayrılır [20].

- Tip 1 HAE'de C1 İNH düzeyi düşüktür ve fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
- Tip 2 HAE'de C1 İNH fonksiyon bozukluğu mevcuttur ve bu hastalarda kompanse olarak C1 İNH düzeyi artmıştır nadiren normal olabilir.

HAE hastalarının yaklaşık %85 tip 1, %15 i tip 2dir [20, 21].

- Tip 3 HAE, C1 İNH-n-HAE olarak da adlandırılan bir türdür ve ilk kez 2000 yılında tanımlanmıştır. Bu türde 6 genetik mutasyon tespit edilebilmiştir. Tespit edilen genler şunlardır: Faktör 12 (FXII-HA), plazminojen (PLG-HA), anjiopoetin 1 (ANGTP1-HA), kininojen 1 (KNG1-HA), myoferlin (MYOF-HA) ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) [19, 20]. Bununla birlikte, henüz tespit edilemeyen mutasyonlar olduğu bilinmekle birlikte, bu hasta grubunun yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir [21].

2.1.4 Klinik

Otozomal dominant bir hastalık olan HAE, ekstremitelerde, yüzde, hava yolunda, genital bölgede, üriner sistemde ve gastrointestinal sistemde mukoza ve submukozada ödemin tekrarlayan ataklarla karakterizedir [22]. Bu ataklar 2-5 gün sürer. Ürtiker ve kaşıntı bu ataklarla birlikte görülmez. HAE semptomları, epinefrin, kortikosteroid ve antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen histaminle ilişkili ödemden farklı olarak birkaç saat içinde kötüleşebilir [20].

HAE belirtileri ve bulguları genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar (ortalama başlangıç yaşı 8-12) ve ergenlik döneminde kötüleşir. Bir yaşından önce nadir olarak görülür. Hastalığın seyri tedavi sürecinde dalgalanabilir. Aynı mutant geni taşıyan aile üyeleri arasında bile hastalık farklı şekillerde ilerleyebilir [23].

HAE atağının tetikleyebileceği bazı faktörler mevcuttur. Bilinen faktörler arasında emosyonel stres, fiziksel travma, enfeksiyonlar ve menstrüasyon dönemi yer alırken, ACE inhibitörleri ve östrojen içeren ilaçlar, özellikle oral kontraseptifler, tetikleyici etkisi olduğu gösterilmiştir [10]. Hormonal faktörlerin de HAE atağının gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Hastalık, kadınlar ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülse de, kadınlarda daha fazla sayıda ve daha şiddetli atağın ortaya çıktığı görülmektedir. Ayrıca kadınlarda, menstrüasyon, gebelik ve emzirme dönemlerinde hastalığın şiddetlenmesi gözlenmektedir. Birçok kadın, ergenlik döneminde hastalığın daha kötüleştiğini bildirmiştir [11]. Ayrıca herhangi bir tetikleyici olmaksızın da HAE atakları gelişebilir [24].

Atak öncesinde, bazı hastalar karıncalanma, kaşınma ve uyuşma gibi prodromal semptomlar yaşadıklarını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, aynı hastada bile ataklar değişkenlik gösterebilir ve her zaman prodromal belirtiler ortaya çıkmayabilir [25].

HAE durumunda, ürtiker ve kaşıntı gibi belirtiler anjioödem ataklarına eşlik etmez. HAE atakları, histaminerjik anjioödeme kıyasla daha yavaş bir şekilde başlar ve genellikle 24 saat içinde başlayıp 48-72 saat içinde kendiliğinden sona erer. Anjioödem en sık olarak kollar, bacaklar, eller, ayaklar ve karın gibi bölgelerde görülür [26]. Özellikle deri ve karın anjioödem atakları yaygındır, ancak nadir durumlarda genital bölgede de ataklar görülebilir. Bazı araştırmalarda mesane, kas ve eklem bölgelerinde de anjioödem vakaları bildirilmiştir. Laringeal atakların oranı genellikle %0,9 olmasına rağmen, tüm hastalar larinks ödemi riski taşımaktadır. Hastaların %50'sinden fazlası hayatları boyunca en az bir kez larinks ödemi yaşamıştır [11]. Hastalığın başlangıcı, ölümcül laringeal atak şeklinde de olabilir. Larengal ödem, HAE hastaları arasında önemli bir ölüm nedenidir. Bu nedenle, trakeostomi ve entübasyon gibi müdahaleler gerekli olabileceğini için hastanede takip edilmeleri

gerekir [27]. Üst hava yolunda tutulum olduğunda, boğazda dolgunluk hissi, yutma zorluğu, ses kısıklığı, ses kaybı, nefes alamama, hızlı solunum ve asfiksi gibi belirtiler ortaya çıkabilir [28].

2.1.5 Tanı ve Laboratuvar

HAE şüphesinde bakılan başlıca laboratuvar testleri kompleman 4 (C4), C1-INH düzeyi ve fonksiyonudur.

Atak sırasında ve ataklar arasında, neredeyse çoğu hastalarda C4 seviyesi düşüktür. C3 ise normal düzeydedir, ancak atak sırasında C2 düşük bulunur. Bununla birlikte, normal C4 seviyesi, HAE hastalığını kesin olarak dışlamaz, çünkü hastaların %1'inin altında C4 seviyesi normal olarak gözlemlenebilir [29]. HAE hastalarında C4 tarama testi olarak kullanılabilir [27]. C4 değeri, %50'nin altında ise düşük olarak kabul edilir [30].

C4 seviyesi ile birlikte C1 İNH seviyesi ve fonksiyonun ölçümü, hastalığın teşhisi ve HAE alt tipinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Eğer C4 ve C1 inhibitör seviyeleri düşükse, tip 1 HAE teşhisi konulur. Klinik olarak HAE şüphesi olan bir hastada C4 seviyesi düşük, C1 İNH seviyesi normal veya yüksek ise C1 İNH fonksiyonu incelenir ve C1 İNH fonksiyonu de düşükse, tip 2 HAE olarak değerlendirilir [28]. C1 İNH alt değeri 15 mg/dL'dir [31].

Genellikle Tip 1 ve Tip 2 HAE'i olan hastalarda genetik testler gerekli. 1 yaş altındaki ve anne karnındaki durumlarda, kompleman faktörlerinin yeterli üretimi olmadığı için genetik testler faydalı olabilir [28].

Tip 3 HAE'de C4 ve C1 İNH düzeyi ve fonksiyonu normaldir. Bu hastalarda klinik şüphe halinde genetik inceleme yapılması gerekmektedir [28]. Genetik incelemede F12 , plazminojen , anjiopoetin 1, kininojen 1 , myoferlin ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genlerindeki mutasyonlara bakılmaktadır [20, 21].

2.1.6 Tedavi

2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım

C1 İNH konstantreleri, ecallantide (kallikrein inhibitörü) ve ikatibant (bradikinin reseptör blokeri), TDP, HAE atak tedavisinde güçlü bir şekilde önerilen yöntemlerdir. Atak tedavisi, atak süresini kısaltarak ve morbidite üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır [22].

2.1.6.1.1 C1 İNH Konsantreleri

Bu tedavide temel prensip eksik ya da işlevsiz olan C1 İNH'ü yerine koymaktır [32]. Ülkemizde insan plazması kaynaklı C1 İNH (pd C1 İNH) mevcuttur ve atak tedavisinde, kısa ve uzun süreli profilaksi için kullanılabilir. Ayrıca gebelikte kullanımı güvenlidir [33]. Diğer bir C1 İNH formu ise rekombinant DNA yöntemiyle üretilen rh C1 İNH'dir. ABD'de, akut HAE ataklarının tedavisi için bir plazma türevidir (pdC1-İNH) ve bir rekombinant (rhCI-İNH) C1-İNH formülasyonu onaylanmıştır. pdC1-İNH konsantresi, akut karın, yüz veya larenksi tutan HAE ataklarının tedavisinde yaş sınırlaması olmaksızın tüm hastalara önerilen 20 IU/kg dozunda IV enjeksiyon olarak uygulanır [34].

2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti (İkatibant)

İkatibant bradikininin B2 reseptörüne bağlanmasını engelleyen bir antagonist olarak işlev görür. Bu, ana mediyatör olan bradikininin reseptöre bağlanmasını ve etkisini engeller [35]. Ek olarak, ilacın subkutan şekilde uygulanabilmesi, atağın erken döneminde kullanılabilirliği olması, soğuk zincir gerektirmemesi ve hastalar tarafından kolayca uygulanabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır [36].

18 yaş ve üzeri yetişkinlerde atak tedavisinde kullanılması önerilir. İlacın plazma yarı ömrü 1 ila 2 saat arasında değişmektedir. İkatibant, güvenilirliği ve toleransı iyi olan bir ilaçtır, ancak enjeksiyon yapılan bölgede lokal cilt reaksiyonları (yanma, kaşıntı, kabartı, eritem) meydana gelebilir [10]. Yetişkinlerdeki önerilen ikatibant dozu 30 miligram (mg) ve genellikle karın bölgesine enjekte edilir. Atak tedavisinde tek bir doz yeterli olmakla birlikte, ihtiyaç durumunda altı saatlik aralıklarla toplamda 24 saatte en fazla üç kez uygulanabilir.

2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü (Ekallantid)

Yüksek molekül ağırlıklı kinin (HMWK) bradikininin inhibe edilmesi yoluyla etkisini gösterir. Rekombinant bir protein olan Ekallantid, Pichia Pastoris mayası tarafından üretilir [37]. Ayrıca, FXIIa'nın aktive olmasını engelleyerek kallikrein oluşumunu azaltır [32]. Ekallantid verilen hastaların %3-4'ünde anafilaksi tespit edildiğinden dolayı, sağlık uzmanı eşliğinde tıbbi merkezlerde uygulanması gerekmektedir [10]. Dozu yetişkinlerde 30 mg'dır ve subkutan olarak uygulanır [28]. Bu ürün henüz Türkiye'de bulunmamaktadır.

2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma, atak sırasında kullanılan ilaçlara erişilemediğinde alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir [20]. Atak başlangıcında iki ünite dozunda verilir ve semptomlar gerilemezse aynı doz 2-4 saat sonra tekrar uygulanabilir. Eğer yüklenmeye sebep olabilecek bir hastalığı olan hasta grubu varsa, volüm ve kardiyopulmoner fonksiyonları takip ederek 10-15 ml/kg dozunda verilebilir. Tedavinin riski, kan ürünü verme sonucu bulaşıcı hastalıklara maruz kalmaktır [38].

2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler

Androjenler ve traneksamik asit, atakları önlemede faydalı olabilir, ancak atak tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmamış tedavilerdir. Adrenalin histamin aracılı anjioödemlerde etkili olmasına rağmen bradikinin aracılı anjioödemlerde etkinliği gösterilememiştir. Antihistaminiklerin ve steroidlerin etkinliği yine kanıtlanmamıştır [38].

2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi

Hereditör anjioödem hastaları, atak tedavisinin yanı sıra profilaksi tedavisine de ihtiyaç duyabilir. Profilaksinin temel amacı, atakların oluşmasını önlemek veya atakların oluşabileceği durumlarda şişliğin süresini ve şiddetini azaltmaktır [20]. Cerrahi işlemler, dişle ilgili tıbbi müdahaleler, endoskopi, bronkoskopi, entübasyon gibi üst solunum yolu ve ağız boşluğunda yapılan mekanik işlemler, atakların tetiklenmesine yol açar. Bu işlemler sonrasında, şişlikler genellikle ilk 24 saat içinde

ortaya çıkabilir. Özellikle larengeal ödeme neden olabilecek diş çekimi ve ağız içi cerrahi işlemler öncesinde profilaktik tedavi önerilmektedir [10].

Kısa süreli profilakside kullanılan ilaçlar: zayıflatılmış androjenler ve C1 İNH konsantresidir.

Acil durumlarda ve diğer profilaksiler mevcut olmadığında, taze donmuş plazma profilaksisi uygulanabilir. Kısa süreli profilakside tercih edilen ilaç öncelikle C1 İNH konsantresidir ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde uygulanmalıdır. Kısa süreli profilakside kullanılan androjen danazol (600 mg/gün), işlemden önce beş gün boyunca başlanıp işlem sonrasında üç gün daha kullanılması önerilir [11].

2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi

HAE'de, hastalarda ortaya çıkabilecek atakların şiddetini ve sayısını azaltmayı hedefleyen uzun süreli profilaksi uygulanır. Uzun süreli profilaksi, hastaların eşlik eden ek hastalıklarına, atakların seyrine, şiddetine, sıklığına ve lokalizasyonuna bağlı olarak bireysel olarak planlanmalıdır. Uzun süreli profilaksi tedavisi alan hastalar, tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi amacıyla yakın gözlem altında tutulmalıdır [22].

Uzun süreli profilaksi için temel tedavi stratejisi iki ana aşamadan oluşmaktadır. İlk adımda, damar içi ve deri altına uygulanan C1 İNH konsantreleri ve kallikrein inhibitörleri kullanılmaktadır. Damar içi uygulanan plazma türevli C1 İNH konsantrelerinin uzun süreli profilakside etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir [20]. 2008 yılında yapılan bir araştırma, plazma türevli C1 İNH kullanımının atakları %50 oranında azalttığını, 2018 yılında yapılan başka bir çalışma ise 6 yaşın altındaki hastalarda da kullanılabileceğini göstermiştir [39]. Hastalarda standart profilaksi dozu haftada iki kez uygulanan 1000 IU olmasına rağmen, bir çalışmada damar içi C1 İNH konsantresi uygulanan hastaların %7,5'inde yeterli etkinlik sağlanamamıştır. Bu hasta gruplarına haftada üç doza kadar maksimum 2500 IU tedavi verildiğinde yeterli etkinlik elde edilmiştir [40]. Damar içi uygulamanın zorluğu nedeniyle damar yolu ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu durumu kolaylaştırmak için hastalar port kullanarak takip edilebilir, ancak bu yöntemin de emboli ve enfeksiyon riski taşıdığı

unutulmamalıdır [20, 21]. Son zamanlarda, uzun süreli profilaksi için Subkutan yolla verilen C1 İNH konsantrasyonları oldukça popüler hale gelmiştir [20]. Bir araştırmada, 16 hafta boyunca 60 IU/kg dozunda uygulanan subkutan C1 İNH konsantratlarının, etkileyici bir şekilde %95 oranında azalttığı gözlemlenmiştir [41]. Subkutan C1 inh. konsantratları genellikle güvenli ve tolere edilebilir olsa da, nadiren de olsa lokal cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir [20].

Kallikerin inhibitörü olarak profilakside lanadelumab ve berotralstat kullanılmaktadır.

Lanadelumab, tamamen insana özgü bir monoklonal antikor olup, aktif plazma kallikreinini bağlayarak ve inhibe ederek, bu sayede yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin parçalanmasını ve bradikinin oluşumunu önleyen bir ilaçtır. Lanadelumab, önemli fizyolojik ve kardiyovasküler işlevlerle ilişkili bradikinin seviyelerini koruyan doku kallikrein-kinin sisteminin etkisini engellemez. Yüksek dozlarda oldukça etkilidir ve etkisi iki haftaya kadar sürebilir. Uygulama şekli ise iki haftada bir deri altına yapılır. Şu ana kadar ciddi bir yan etki rapor edilmemiş olsa da enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına benzer belirtiler ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler görülebilir [42-44].

Berotralstat, plazma proteaz kallikreine bağlanarak proteolitik aktiviteyi engelleyerek etkisini gösterir. Kallikreinin inhibe edilmesiyle, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) parçalanmaz, bu da bradikinin salınımını azaltır. Sonuç olarak, vazodilatasyon, vasküler sızıntı ve inflamasyon azalır, bu da HAE ataklarının sıklığını düşürür. Ağız yoluyla alındığında, gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Berotralstat'ın FDA onayı, APeX-2 olarak bilinen faz III klinik deneyine dayanmaktadır [45]. Önerilen doz 2 haftada bir 300 mg olarak belirtilen bu ilaç, atak sıklığı azalan hastalarda 6 ay sonrasında 4 haftada bir uygulanabilir [20]. Subkutan yolla verilen bu tedavi, lokal cilt reaksiyonları ve baş dönmesi gibi yan etkilere yol açabilir. Berotralstat, kallikrein inhibitörü olarak ağız yoluyla alınır. Bir araştırmada, 28 gün boyunca 77 hastaya farklı dozlarda (62,5 mg, 125 mg, 250 mg ve 350 mg) verilmiş ve en etkili dozun 125 mg olduğu görülmüştür; en yaygın yan etkiler ise karın ağrısı ve ishaldir [46]. APeX-2 çalışmasında ise 12 yaş ve üzeri 121 hasta üzerinde

yapılan deneylerde, en etkili dozun 150 mg olduğu tespit edilmiştir, bu dozlar da ilaca verilen dozlar arasındadır [40].

Uzun Süreli Profilakside Zayıflatılmış Androjen Kullanımı

HAE hastalarında atakları önlemek için androjen türevlerinin potansiyel kullanımını ilk kez 1960 yılında metil testosteron ile ortaya konmuştur. Daha sonra danazol, stanozolol ve oksandrolon gibi diğer seçenekler de gösterilmiştir. Androjen türevleri, ağız yoluyla alınarak antifibrinolitiklere göre atakların sıklığını ve şiddetini daha etkili bir biçimde azaltmaktadır. Bu nedenle koruyucu tedavide en yaygın tercih edilen ilaçlardır. Ancak, hızlı etki etmedikleri için akut HAE ataklarının tedavisinde uygun değildirler. Androjenlerin tam etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, C1-INH'nin artan karaciğer sentezi gibi bazı olasılıklar üzerinde durulmaktadır [28, 47, 48].

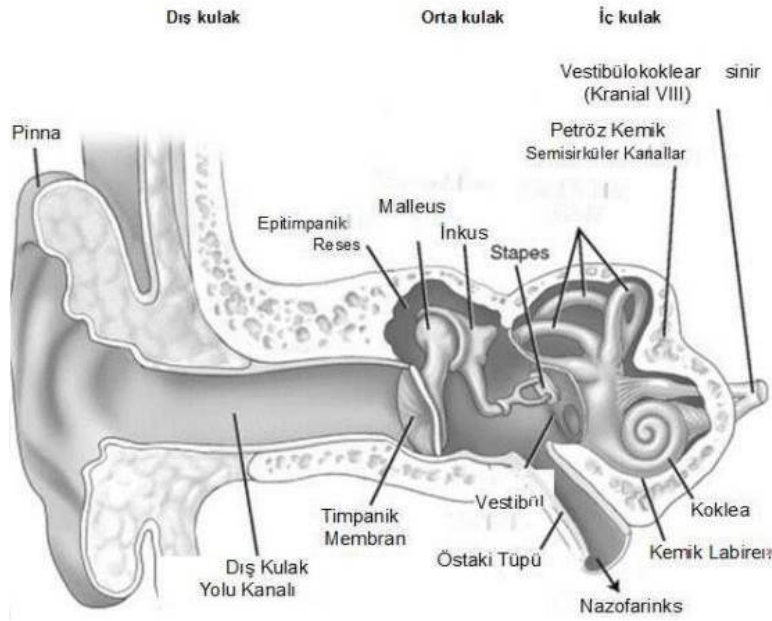
Genel amaç, HAE'nin optimal kontrolünü sürdürürken androjen tedavisinin yan etkilerini en aza indirmektir. Danazol ile ilgili iki farklı protokol benimsenmiştir. Birincisi, günlük 400-600 mg yüksek dozla HAE ataklarının kontrol altına alınması ve ardından dozun yavaşça azaltılmasıdır. Diğeri ise düşük bir dozla başlanıp etkili bir doza ulaşana kadar kademeli olarak arttırılmasıdır [28, 49]. Ancak, androjenlerin anabolik ve androjenik yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle, gebelik kategorisi X olan bu ilaçlar çocuklarda kullanıma uygun değildirler. Başlıca androjenik yan etkiler, virilizasyon, amenore ve diğer menstrüel bozukluklar, kısırlık, erken ergenlik, akne, agresif davranış ve depresyondur. Anabolik yan etkileri ise kilo alımı, kas krampları, polisitemi, hızlanmış ve geri kalmış büyüme paterni, arteriyel hipertansiyon, baş ağrısı ve bozulmuş lipit profilidir. Alkillenmiş androjenler gecikmiş hepatik metabolizma sergiler, ancak bu alkilasyon karaciğer toksisitesini artırır. Ek olarak, androjen türevleriyle uzun süreli tedavi, hepatoselüler adenomların ve karsinomların gelişmesine yol açabilmektedir [49, 50]. Bu nedenle tedavi süresince ve öncesinde batın ultrasonu ardından 6 aylık periyotlarla lipit profili, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve arteriyel tansiyon takibi yapılmalıdır [51].

Fibrinolitik inhibisyon sağlayan ilaçlar arasında traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit bulunur, uzun süreli önlem amaçlı kullanılmaktadırlar ancak diğer

tedavilere göre etkileri daha sınırlıdır. C1 İNH konsantratları elde edilemediği durumlarda ve androjenlerin kullanılmadığı gebelerde, çocuklarda ve gebelik planlayan kadınlarda tercih edilebilirler. Traneksamik asit, ağız yoluyla alınan bir formdur ve dozu 1-3 gram arasında değişirken, maksimum doz 6 gramdır [20]. Yan etkileri nadir görülse de, gastrointestinal yan etkiler, miyalji, kreatin kinaz yüksekliği ve tromboza yol açabilirler [10].

2.2 KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak temporal kemik içine yerleşmiştir. Birbirinden görev ve yapı olarak ayrılmış üç parçadan oluşur: Dış kulak, orta kulak ve iç kulak.



Şekil 1: Dış, orta ve iç kulağın genel anatomik görünümü

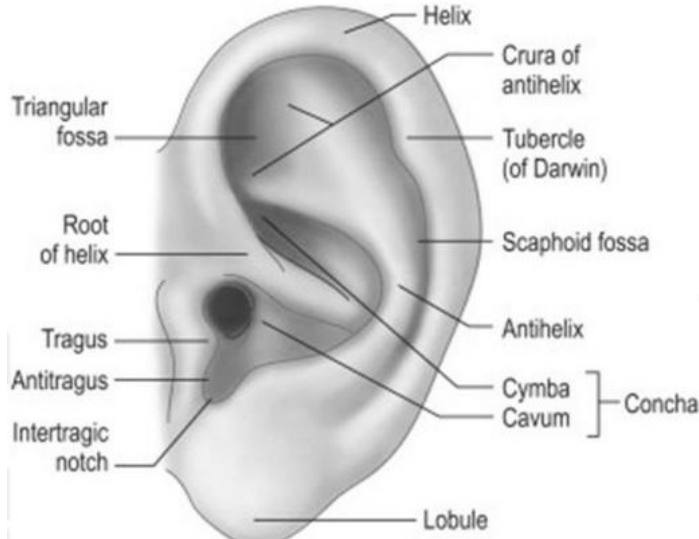
2.2.1 Dış Kulak Anatomisi

Dış kulak, dıştan içe doğru aurikula (pinna), dış kulak yolunu (DKY) ve kulak zarını içeren bir yapıdır. Aurikula'nın temel kıvrımları, antiheliks, heliks, antitragus, tragus ve dış kulak yoluna doğru huni şeklinde devam eden konka olarak sıralanır [52]. Aurikula konkal kıkırdağından timpanik membrana kadar olan bölüm DKY olarak

adlandırılır. Bu yolun yapısını timpanik ve skuamöz kemikler oluşturur. DKY'nun uzunluğu anteriorda yaklaşık 30 mm, posteriorda ise 25 mm kadardır. Kanal dış 1/3'lük bölümü kıkırdaktan, iç 2/3'lük bölümü ise kemikten yapılmıştır [53].

Timpanik membran, dış kulak yolunun iç duvarını oluşturarak orta kulağı dış kulak yolundan ayıran ve timpanik sulkusun içine yerleşen ince bir tabakadır. Boyutları yaklaşık olarak 10-11mm yükseklik, 8-9mm genişlik ve 0.1mm kalınlıktadır.

Timpanik sulkus, üst kısmında tam olarak birleşmez ve bu bölümde skuamöz parçanın uzantısı olan skutum adı verilen bir yapı oluşur. Kulak zarının timpanik sulkus tarafında, "Gerlach halkası" olarak da adlandırılan "anulus fibrosus" ile tutunur. Zarin üst kısmında anulus bulunmaz. Kulak zarının üst kısmı daha esnek bir yapıya sahiptir ve "pars flaksida" veya Shrapnell membran adı verilir. Kulak zarının alt kısmındaki gerilmiş kısma ise "pars tensa" denir. Kulak zarının yüzeyi konkav (içbükey) bir yapıdadır ve en çukur noktası, manibrium malleinin bulunduğu "umbo" olarak adlandırılan bölgedir. Umbodan anteroinferiora doğru koni şeklinde bir ışık yansıması uzanır [52].



Şekil 2: Aurikula anatomisi [54]

2.2.2 Orta kulak

Orta kulak, timpanik membran ile iç kulak arasında bulunan ve timpan kavite ile osseöz östaki tüpünü içeren bir bölgedir. Bu bölgenin yüzeyi tek katlı

silindirik/kübik epitelyumla kaplanmıştır ve hava, ses iletiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kemikçikleri içeren kavite olarak bilinir ve temel işlevi ses dalgalarını iç kulağa iletmektir. Ayrıca, östaki borusu sayesinde nazofarenksle ve aditus yoluyla mastoid hücrelerle bağlantılıdır. Orta kulak boşluğu, dar ve yüksek bir yapı olup sagittal düzlemde konumlanmıştır. Bu boşluğun sınırları dışta kulak zarı, içte promontorium, arkada aditus ve antrum, önde ise tuba auditiva ve arteri karotis interna bulunmaktadır [55].

Mezotimpanum

Mezotimpanumun medial yüzünde, önemli bir yapı olan koklea bazal kıvrımının oluşturduğu promontoryum bulunmaktadır. Medial yüzde, üç sinüs mevcuttur. En bilineni, sinüs timpani olarak adlandırılır. Oval pencere ve stapes tabanı posterior sinüste, yuvarlak pencere ise sinüs subtimpanikumda yer alır. Mezotimpanumun arka duvarında, stapes kası tendonunun yapıştığı piramidal eminens bulunmaktadır. Arka duvarın lateral kısmında ise korda timpaninin orta kulağa giriş bölümü yer almaktadır. Korda timpani, inkus uzun kolu ve manubrium mallei arasında seyreder [56].

Hipotimpanum

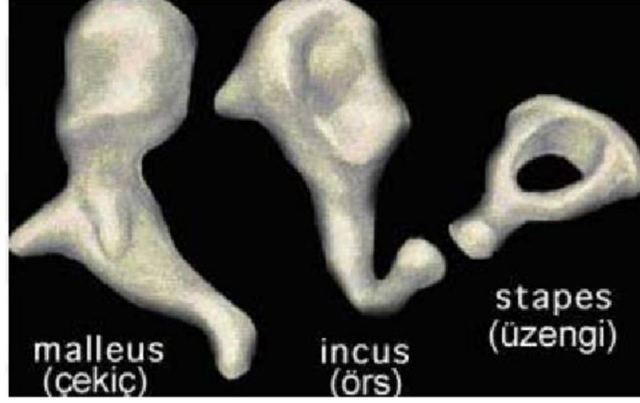
Orta kulak boşluğunun kulak zarının altında kalan kısmıdır. Bu bölgede kendi özel hücreleri bulunmaktadır. Juguler bulbusunun yüksek seyrettiği hastalarda özellikle dikkatli olmak gerekmektedir [57].

Epitimpanum

Kokleiform çıkıntı, tensor timpani kasına tutunan bir çıkıntıdır ve epitimpanumu mezotimpanumdan ayırır. Fasiyal sinir için önemli bir referans noktası olan bu çıkıntı, epitimpanumda bulunmaktadır. Epitimpanum'un üst duvarını ise tegmen timpani oluşturur. Malleus başı ve inkus gövdesi de bu bölgede yer alır. Aynı zamanda fasiyal sinirin timpanik segmenti ve mukozal katlantılar da bu alanda bulunur. Bu bölgede bilinen en önemli yapı ise prussak boşluğudur, bu boşluk malleus boynu ile kulak zarının pars flaksidasi arasında kalan kısmı ifade eder [57].

Kemikçikler

Kulak zarı ile iç kulak arasında ses iletimini sağlayan üç hareketli kemikçik bulunmaktadır: malleus, inkus ve stapes. Bu kemikçikler, orta kulak boşluğunda ligamentlerle bağlıdır [58].



Şekil 3: Kemikçikler

2.2.3 İç Kulak ve İşitme

Temporal kemiğin petröz parçası içinde yer alan, denge ve işitme duyularıyla ilişkili özelleşmiş yapıları içeren bölge "labirent" olarak ta adlandırılır. Bu labirent, kemik labirent ve membranöz labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur ve membranöz labirent, kemik labirentin içinde bulunur. Kemik labirent ile zar labirent arasında perilemf adı verilen bir sıvı doldururken, zar labirentin içini endolenf adı verilen başka bir sıvı doldurur [59]. Kemik labirent üç bölümden oluşur: Vestibulum, koklea ve semisirküler kanallar (SSK). Vestibulum, kemik labirentin orta bölümüdür ve arka kısımda semisirküler kanallar, ön kısımda ise koklea ile bağlantılıdır. İçerisinde membranöz labirentin yapıları (utrikulus ve sakkülüs) bulunmaktadır. Ayrıca, orta kulak medial duvarına doğru yuvarlak pencere ve oval pencere açıklıklarına sahiptir [60].

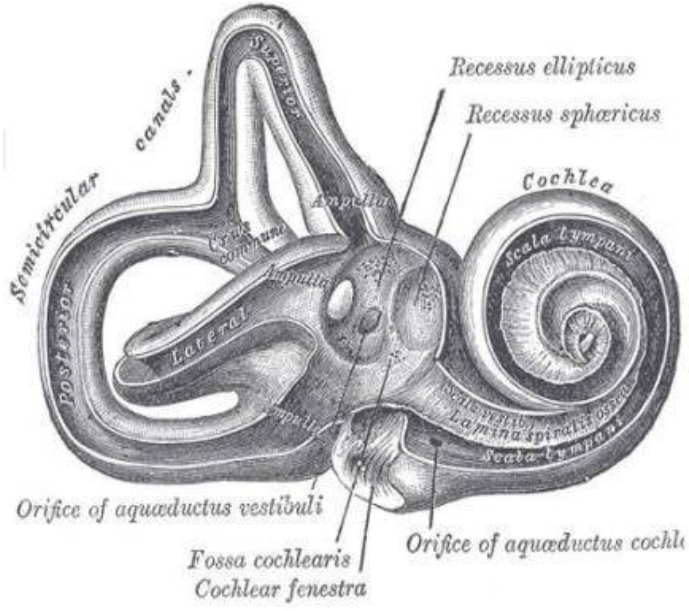
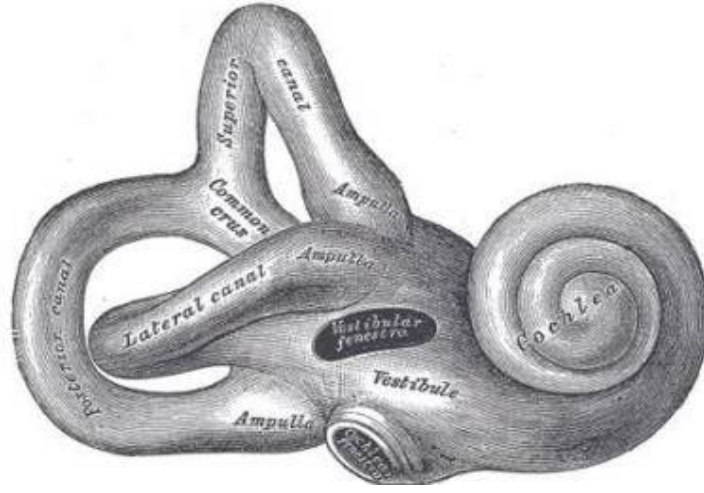
Üç farklı semisirküler kanal bulunmaktadır: anterior, posterior ve lateral. Bu kanalların hepsi yaklaşık olarak 2/3 oranında daire şeklindedir ve uçları geniş bir yapıya sahiptir, bu bölgeye "ampulla" denir. Anterior ve posterior kanalların düz uçları birleşerek "common krusu" adı verilen bir yapı oluşturur. Aynı tarafta yer alan üç semisirküler kanalın düzlemleri birbirine dik konumdadır. Lateral semisirküler kanal,

yatay düzlemlerle 30 derecelik bir açı yapacak şekilde yerleşmiştir. Baş 30 derece eğildiğinde, bu kanal yatay düzleme paralel hale gelirken, baş 60 derece arkaya doğru eğildiğinde ise dikey düzleme paralel bir pozisyona gelir. Anterior ve posterior semisirküler kanallar ise dikey bir konumdadır [60].

Koklea, vestibülün anterior tarafında yer alır. Erişkin bir insanda, sarmal bir yapı oluşturarak 2.5 dönüş yapar. Boyutları 32 mm uzunluğunda ve 5 mm yüksekliğindedir. Koklea, spongiyöz bir yapı. Modiolus koklea, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea'dan oluşur [60]. Kokleanın tabanına bazis koklea, tepesine ise kupula koklea denir. Koklea içinde osseöz spiral lamina, skala vestibüli, skala timpani ve skala media gibi bölümler bulunur. En özelleşmiş dokular, skala media içinde yer alır. Korti organı, kokleanın içinde baziller membranda bulunan, nöroepiteliyal yapılar içeren bir kısımdır. Bu alanda iki tür tüylü hücre görülür: iç ve dış tüylü hücreler. İç tüylü hücreler, basık ve bülböz yapıdadır, tamamen afferent sinirlerle innerve olurlar. Kokleadan beyine giden afferent sinirlerin %90-95'i iç tüylü hücrelerden kaynaklanır. Dış tüylü hücreler ise doğrudan efferent liflerle innerve edilir [59].

Kemik labirent içinde yer alan membranöz Labirent, utrikulus, sakkulus, duktus semisirkularis ve duktus koklearis gibi yapıları içerir. Duktus semisirkularisler, utrikulusa açılır. Utrikulus ve sakkulus ise utrikulosakkularis aracılığıyla birbirleriyle bağlantılıdır. Utrikulus makulasında özelleşmiş hücreler bulunur ve bu hücreler, vücut hareketlerini yatay düzlemde algılamaktan sorumludur. Sakkulus makulasında da özelleşmiş hücreler bulunur ve bu hücreler, vücut hareketlerini dikey düzlemde algılamaktan sorumlu tutulur [60].

Kokleanın koklear kısmından gelen sinir lifleri koklear (işitme) sinirini, vestibüler kısmından gelenler ise vestibüler siniri oluşturur. Bu nedenle, nervus vestibülokoklearis olarak da bilinen 8. kranial sinir meydana gelir. Bu sinir kokleadan çıktıktan sonra beyin sapına girer ve koklear ile vestibüler nükleuslarda sonlanır [59].



labirent[61]

Şekil 4:kemik ve Membranöz

İşitme:

Akustik dalgalar dış kulaktan başlayarak kokleaya iletilir. Sağlıklı işitme için, sağlam bir timpanik membran, hareketli kemikçikler ve dış ve orta kulak yapıları arasında denge hava basıncı gereklidir. Ses iletimi hem hava yolu iletimi (orta kulak iletim mekanizması) hem de kemik yolu iletimi (kafatası kemiklerine titreşim uygulanarak) ile gerçekleşir. Dış kulak, akustik dalgaları yakalar, onları amplifiye ederek orta kulağa iletir ve işitmeye yaklaşık olarak 15 dB'lik bir kazanç sağlar. Malleusun kısa kolunun inkusun uzun koluna oranı 1.3 olarak belirlenmiştir. Bu durumun işitme üzerinde yaklaşık olarak 2,3 dB'lik bir katkısı olduğu gözlemlenmiştir. Bu etkiye "ossiküler lever" veya kemikçik zincirinin yükseltici etkisi denir. Timpanik membranın alanı, stapesin alanının 20 katıdır, bu da sesin kokleaya iletilmesinde 24 dB'lik bir kazanç sağlamaktadır. Akustik dalgalar, orta kulağın mekanik yapısını kullanarak kokleadaki sıvıları (perilenf, endolenf) titreştirir. Kokleadaki perilenf sıvısının titreşimi, oluşan kimyasal enerjiyi bazal membrana iletmektedir. Timpanik membrandaki titreşimler, hava yoluyla yuvarlak pencereye iletilirken, kemik yoluyla oval pencereye iletilir. Bu durum, bir faz farkının oluşmasına neden olur. Oval pencereye ulaşan akustik dalgalar amplifiye edildiğinden, hava yoluyla yuvarlak pencereye iletilen akustik enerjiden daha fazla olur. Faz farkının olmaması durumunda, her iki pencereye gelen akustik dalgalar birbirini sönmüleyerek işitme kaybında artışa yol açabilirdi.

Akustik dalgalar, kulak içindeki kokleada titreterek, kokleanın bazal kısmından apekse doğru ilerler. Kokleanın apeks kısmı geniştir ve gerginlik azken, bazal kısmı dar ve apekse göre daha gergindir. Bu farklı yapı nedeniyle apeks, alçak frekanslara, bazal kısım ise yüksek frekanslara duyarlıdır. Kokleaya ulaşan akustik dalgalar, biyoelektrik enerjiye dönüştürülür ve bunun için gerekli olan enerji, hücre metabolizmasından elde edilir. Endolenf sıvısı striavaskülaris tarafından pozitif yüklerle yüklenerek enerji kaynağı olarak görev yapar. Baziller membran titreştiğinde, sillialar eş zamanlı olarak titreşirler. Silliaların bu hareketi, membranda elektriksel yük değişimine neden olarak depolarizasyon sürecini başlatır. Depolarizasyon, afferent sinir hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşturur. Sekizinci sinirin %10'u dış tüylü hücrelerde, %90'ı ise iç tüylü hücrelerde son bulur. İç kulakta oluşan bu uyarılar, 8. sinir ve merkezi işitme yolları tarafından işitme merkezine iletilir [59].

2.2.3.1 Odyolojik Değerlendirme

İşitme sistemine ses uyarınları vererek, bu uyarılara verilen tepkileri ölçen ve işitme seviyesini grafiksel olarak sunan subjektif bir test yöntemidir.

2.2.3.1.1 Saf Ses Odyometri Testi

Odyometreler, işitme ölçümleri için kullanılan cihazlardır ve saf seslerden kompleks seslere kadar çeşitli sesleri üretebilirler. Bu cihazlarda, saf tonlar üretmek için bir sinyal kaynağı bulunur ve sesin şiddetini artırmak için amplifikatör ve hoparlör gibi bileşenler kullanılır [56]. Bu şekilde, işitme testlerinde farklı frekans ve şiddet seviyelerinde sesler üretilerek kişinin işitme kapasitesi değerlendirilir. İşitme testleri, özel olarak hazırlanan sessiz kabinlerde gerçekleştirilir. Bu sessiz kabinler, arka plan gürültüsünü en aza indirgeyerek, sesin dış etkenlerden etkilenmemesini sağlayan odalardır. Ancak tamamen ses geçirmez olmaları anlamına gelmez. Yüksek şiddetteki sesler dışında, bazı sesler odanın içine sızabilir ve bu durum test sonuçlarını etkileyebilir. Test odaları, izin verilen ortam gürültüsü haricindeki sesleri geçirmeyecek şekilde kalibre edilmiştir [62].

Saf ses odyometrisinde, test cihazı aracılığıyla uyarınları gönderilerek işitme eşikleri belirlenir. Belirli bir frekansta ton sinyali gönderilir ve önceden belirlenen yönergeler doğrultusunda tekrarlanır. Hastanın duyup duymadığı, odyometre cihazı aracılığıyla gönderilen test sinyaliyle değerlendirilir. Bu değerlendirme, hastaya verilen buton veya düğme kullanılarak yapılır. Hasta, ton sinyalini duyduğunda buton veya düğmeye basar. Ton sinyali duyulduğunda, belirli frekanslardaki tonun şiddetinde azalma olur. Eğer sinyal sesi duyulmazsa, tonun şiddeti arttırılır. Bu adım ilerleyen işlem basamakları, prosedürde açık bir şekilde tanımlanır [63].

İşitme kaybı derecesi	Dört frekans için tahmini işitme eşik toplamı			
	ÇOCUK		ERİŞKİN	
Çok Hafif	(16-25 dBHL)	64-100	(21-35 dBHL)	84-140
Hafif	(26-40 dBHL)	104-160	(36-45 dBHL)	144-180
Orta	(41-55dBHL)	164-220	(46-55 dBHL)	184-220
Orta-İleri	(56-70dBHL)	224-280	(56-70 dBHL)	224-280
İleri	(71-90 dBHL)	284-360	(71-90 dBHL)	284-360
Çok ileri	(91 dBHL ve üstü)	364	(91 dBHLve üstü)	364

Tablo 1: İşitme kayıplarının sınıflandırılması[64]

2.2.3.1.2 Timpanometri Testi

Orta kulağa iletilen akustik enerjinin miktarına bağlı olarak, orta kulak fonksiyonları hakkında bilgi edinmek için iletilen (admitans) ve geri yansıtılan (empedans) miktarları kullanabiliriz. Timpanometri, kulak zarının hareketine dair objektif bilgi sağlamak için dış kulak yoluna hava basıncı uygulanarak orta kulağın fonksiyonları hakkında yapılan bir test yöntemidir. Jerger tarafından modifiye edilen sınıflamaya göre 5 tip timpanogram vardır [65].

Tip A, orta kulak basıncı ve kulak zarı hareketliliği açısından herhangi bir anormallik göstermez. Tepe noktası, 0 dakapaskal (daPa) seviyesinde bulunur ve -100 ile +50 aralığındaki değerler normal kabul edilir.

Tip B: Dış kulak yolu hacmi normal olduğu halde, düz veya basık tepeli timpanogram elde edilir. Bu durum, orta kulakta sıvı birikimi nedeniyle mobilite kaybından kaynaklanabilir.

Tip C: Tepe noktası negatif basınç bölgesindedir. Bu tip timpanogram, timpan zarının retraksiyonu veya östaki disfonksiyonu durumlarında gözlenir.

Tip As: Tepe noktası çok düşük amplitüdü ve anormal tip A timpanogramdır. Bu durum, kemikçik zincirinin fiksasyonu gibi durumlarda gözlenir.

Tip Ad: Tepe noktası çok yüksek amplitüdü ve anormal tip A timpanogramdır. Bu tip, kemikçik zincirinin dislokasyonu veya aşırı hareketliliğini gösterebilir.

2.2.3.1.3 Stapes Refleksi

İnsanlarda sesli uyarılara karşılık verirken, orta kulak kasları arasında sadece stapedius kası kasılır. Bu nedenle, akustik reflekslerden bahsedildiğinde, stapes refleksi akla gelir. Çeşitli araştırmalar, normal işiten bireylerde 500, 1000 ve 2000 Hz frekanslarında refleks eşiklerinin 70-100 dB arasında değiştiğini göstermektedir. Tek taraflı olarak 70 dB'yi aşan bir ses verildiğinde, insanların orta kulağında sadece stapes kasının iki taraflı olarak kasıldığı tespit edilmiştir. Normal bir timpanograma ek olarak, stapes refleksi eşığının normal düzeyde olması, uyarı verilen kulakta hem orta kulak patolojisinin hem de ileri veya çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybının olmadığını gösterir. Ayrıca, ipsilateral ve kontralateral yollarla kaydedilen stapes refleksinin gösterilmesi, işitsel sinir sisteminin bütünlüğünün test edilmesine olanak sağlar [66, 67].

2.2.3.1.4 Elektrofizyolojik Testler

Bu grupta iki önemli test yer almaktadır: elektrokokleografi ve beyin sapı odyometri ya da işitsel beyin sapı cevabı (Auditory brain stem response, ABR) testleri. Elektrokokleografi, kokleadaki elektriksel aktivitenin kaydedilmesi yöntemidir ve elektrotların mümkün olduğunca yakın yerleştirilmesi gereklidir. Maskeleme veya anestezi uygulaması sonuçları etkilemez. Bu testle, reseptör kökenli koklear mikrofonikler, koklear sinirden kaynaklanan sumasyon potansiyelleri ve bileşik aksiyon potansiyelleri olmak üzere üç elektriksel yanıt elde edilir. Koklear patolojilerde, son iki yanıtta distorsiyon belirir [65]. Elektrokokleografi için iki kayıt tekniği kullanılabilir. Trans-timpanik kayıt, kokleaya yakınlığı nedeniyle daha iyi yanıtlar sağlar, ancak lokal veya genel anestezi gerektirir. Ekstratimpanik (dış kulak yolu) kayıt ise daha güncel bir tekniktir ve travmaya yol açmaz, uygulanması daha kolaydır.

Elektrokokleografi, işitme eşiğinin belirlenmesi, endolenfatik hidrops tanısı, simülasyon hastalarının tespiti, ABR'de hiç dalga yoksa I. dalganın tayininde ve koklea ile sinirin risk altında olduğu operasyonlarda monitörizasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Beyin sapı odyometri veya işitsel beyin sapı cevabı, işitme yolunun distal bölge aktivitesinin yüzey kaydı ile elde edilen ortalamasını gösterir. Genellikle uyarı verildikten sonra 10 ms'n'den kısa bir süre içinde 5-7 pikten oluşur. Nörodiagnostik amaçlar için I-V dalgaları göz önünde bulundurulur. Bu dalgaların koklear sinirden orta beyinde lateral lemniskusa kadar olan yoldan köken aldığı keşfedilmiştir. ABR klinikte çeşitli alanlarda kullanılır. İşitme eşiğinin saptanmasında ve tarama testi olarak kullanılabilir. Konfigürasyon ve latanslardaki değişiklikler, serebellopontin köşe ve beyin sapındaki nöropatolojinin (akustik nörinom, menenjiom vb.) varlığını göstermede bilgi sağlayabilir. Beyin sapı, sedatifler, anestezipler ve santral sinir sistem depresanlarına karşı nispeten geçirgen değildir, bu nedenle işitsel yol boyunca nöropatolojilerin tanısında ve işitsel yapıları riske sokan cerrahi işlemlerin monitörizasyonunda güvenli bir yöntemdir. ABR ayrıca iletim tipi işitme kayıplarının tespitinde, komadaki hastanın değerlendirilmesinde, beyin ölümünün tespitinde ve simülasyon yapan hastaların tanısında kullanılabilir [68].

2.3 DENGE VE DENGE SİSTEMİ

Canlılar, çevresini gözlemleyerek ve yerçekimi kanununa göre oryantasyonunu sağlar. Görme ve duyma gibi duysal uyaranlarla birlikte başın pozisyonunu ve hareketlerini algılamak, baş hareketleri sırasında göz hareketlerinin organizasyonunu, genel postür denge sistemi tarafından düzenlenir. Denge sistemi, hareket esnasında hareketlerin koordineli biçimde olmasını da sağlar. İnsan vücudunda bu denge sistemi iki önemli bileşenden oluşur:

1. Periferik vestibüler sistem

2. Santral vestibüler sistem

2.3.1 Vestibüler Sistem Embryolojisi

İç kulağın embriyolojik gelişimi, hamileliğin 4. haftasında başlayıp 25. haftasında tamamlanan karmaşık bir süreçtir. Embriyo, yaklaşık 22. gün itibarıyla 7

somatik evreye ulaştığında, iç kulağın gelişeceği bölgeyi örten otik plakodu oluşumuna başlar. Bu plakod, mezenkime doğru çökerek otik çukuru oluşturur. 30. gün civarında ise otik çukur, otik veziküler otokisti adı verilen yapıyı meydana getirir. Dördüncü haftada, nöral krestin bir bölümü otik veziküle göç ederek akustikofasiyal ganglionu oluşturur. Genikulat ganglion bu nöron kümesinden ayrılır ve vestibülokoklear ganglionu, otik kapsülün yakınında bırakır. Otik kapsülün oluşumundan birkaç gün sonra, meydanında endolenfatik divertikulum oluşur ve lateral utrikülosakküler bölümden ayrı bir şekilde belirginleşir. Utrikülosakküler bölüm, farklılaşarak utrikülü, semisirküler kanalları ve sakküler bölüm ise sakkülüs ve kokleayı oluşturur.

2.3.2 Periferik vestibüler sistem Anatomisi ve fizyolojisi

İnsan iç kulak yapısı, koklea, otolit organları ve semisirküler kanallardan oluşmaktadır. Otolit organlar ve semisirküler kanallar, vestibüler end-organları oluşturur [69]. Her iki temporal kemiğin petröz bölgesi, membranöz labirenti içerir. Bu membranöz labirent, beş nöral yapıya sahiptir ve baş hareketlerini algılar. Bu yapılar üç semisirküler kanal ve iki otolit organı içerir. Semisirküler kanallar (lateral, anterior ve posterior), açısal hareketlere hassastır [66, 69]. Bu kanalların temporal kemik içindeki yerleşimi, her iki lateral kanalın birbirine ve bir taraftaki posterior semisirküler kanalın karşı kulaktaki anterior semisirküler kanalla aynı düzlemde olmasını sağlar. Semisirküler kanallar, endolenf adı verilen, suya kıyasla çok hafif yüksek yoğunluğa sahip bir sıvıyla doludur. Bu sıvı yüksek potasyum ve düşük sodyum konsantrasyonlarına sahiptir [66]. Semisirküler kanallar, genişleyerek uçlarında ampullaları oluşturmaktadır. Ampullalar içinde, goblet benzeri jelatinöz bir yapı olan kupula yer almaktadır [66]. Kupula, semisirküler kanalı vestibülden ayıran bir yapıdır. Ancak, kupulanın ağırlığı endolenfin ağırlığına eşit olduğundan, kupula statik hareketlere duyarlı değildir. Krista, kupulanın altında bulunur [66, 69]. Krista, saçlı hücreleri ve vestibüler afferentleri içeren bir yapıdır. Saçlı hücrelerin sterosilya ve kinosilyaları kupulaya doğru uzanır ve bu yapılar kupulada deformasyonla yanıt veren bölgelerdir. Endolenf hareketi, kupulada deformasyon oluşturur ve bu hareket saçlı hücrelerdeki kanalları açar veya kapatır. Sonuç olarak, saçlı hücrelerin membran potansiyelleri değişir. Sterosilyaların, her hücrede bir tane olan kinosilyaya doğru

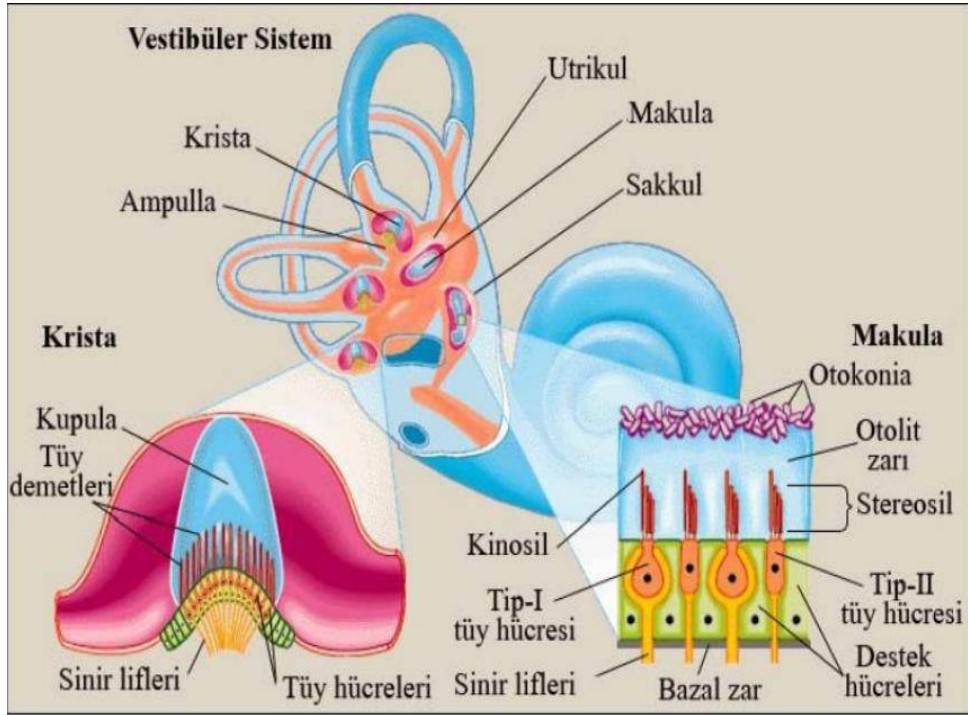
yönlendirilmesi, hücrede eksitasyonu (depolarizasyonu) tetiklerken, kinosilyadan uzaklaşması inhibisyonu (hiperpolarizasyonu) sağlar. Horizontal (lateral) semisirküler kanallar, yatay düzlemle 30 derecelik bir açı oluşturur. Diğer iki semisirküler kanal ise dikey düzlemde yer alır ve birbirleriyle dik bir yapı oluştururlar [69]. Lateral semisirküler kanallarda, saçlı hücrelerin konumu, bu hücrelerin endolenfin ampul (utrikül) tarafına doğru hareketi ile uyarılmasına yol açar. Dikey semisirküler kanallarda ise saçlı hücrelerin konumları, endolenfin ampulden (utrikülden) uzaklaşmasıyla aktive olur. Her bir semisirküler kanal, kendi düzlemdeki harekete en duyarlı olanıdır. Aynı düzlemde bulunan semisirküler kanallar arasında bir tür "itme-çekme" dinamiği gözlenir. Örneğin, baş sağa döndürüldüğünde sağ lateral semisirküler kanal aktive olurken, sol lateral semisirküler kanal inhibe olur. Beyin, aynı düzlemdeki semisirküler kanallardan gelen uyarılar sayesinde başın hangi yöne çevrildiğini algılar [66].

Sakkül ve utrikül, otolit organlarıdır. Bu organlardaki sensöryal saçlı hücreler, kalsiyum karbonat kristallerinin (otokonya) içerisinde gömülü olduğu jelatinöz bir maddeye doğru uzanır. Otolit organların saçlı hücrelerini içeren kısmına makula denir. Otolit organlar yapıları gereği, lineer hareketlere duyarlıdır [66, 69]. Utrikül ve sakkülün merkezinde, otolit organlarını ikiye ayıran bir yapı olan striola bulunmaktadır. Sakküler makula dikey, utriküler makula ise yatay pozisyonda yer alır [66]. Utrikülde, kinosilyalar striolaya doğru yönelirken, sakküler kinosilyalar striyoladan uzaklaşır. Kinosilyaya doğru olan hareket, uyarılmaya neden olur. Utriküldeki uyarılma, yatay lineer ivmelenmeyle; sakküler uyarılma ise dikey lineer ivmelenmeyle meydana gelir [66].

Scarpa ganglionunda bulunan nöronlar vestibüler siniri oluşturur. Ganglion, vestibüler sinirin gövdesinin üst ve alt dallarını içeren hücre gruplarını barındırır. Üst dal, anterior ve lateral semisirküler kanallar ile utrikulus ve sakkülün az bir kısmının inervasyonunda rol oynarken, alt dal, posterior kanal ve sakkülün ana kısmının inervasyonunu sağlar [70, 71]. İnsanlarda yaklaşık 15.000 ile 25.000 vestibüler sinir lifi bulunması tahmin edilmektedir. Vestibüler sinir dalları, pontomedüller bileşkeye kadar birlikte ilerler ve bu noktada bifurkasyon meydana gelir. Superior vestibüler sinir afferentleri, superior ve mediyal vestibüler çekirdeklerde ve serebellumun uvula,

nodulus, flokkulus ve fastigial çekirdeklerinde sinaps yapar. İnferior vestibüler sinir afferentlerinin aksonları ise mediyal, lateral veya inferior vestibüler çekirdeklerde sinaps yapar [69].

Periferik vestibüler sistemde iki farklı tipte saçlı hücre bulunmaktadır. Tip I hücreler kadeh şeklindeki, tip II hücreler silindirik yapıdadır ve saçlı hücrelerin başında bulunmaktadır. Sterosilyaların kinosilyuma doğru hareketleri, uyarıcı etki yaratırken, kinosilyumdan uzaklaşma hareketleri inhibisyon oluşturur. Tip I hücreler, birkaç hücreyle sinaps yaparken, tip II hücreler ise çok sayıda afferent ve efferent hücreyle sinaps yapma özelliğine sahiptir [66, 69].



Şekil 5: Vestibüler sistem

2.3.3 Merkezi Vestibüler Anatomisi

Merkezi vestibüler sistemin anatomisi, vestibüler aparat ile merkezi sinir sistemi arasındaki afferent projeksiyonları, aynı zamanda periferik vestibüler organlara geri yönlü efferent projeksiyonları ve merkezi sinir sistemi içinde bir dizi afferent ve efferent projeksiyonları içerir. Beyin sapının vestibüler çekirdekleri, vestibüler afferent projeksiyonlar alır ve dört ana ve üç küçük alt bölüme ayrılır.

Önemli alt bölümler şunlardır: süperior vestibüler çekirdek (Bechterew), medial vestibüler çekirdek (Schwalbe), lateral vestibüler çekirdek (Deiters) ve inferior vestibüler çekirdek [72].

2.3.4 Periferik Vestibuler Sistem Hastalıkları:

1. **Meniere hastalığı**, epizodik baş dönmesi, düşük frekanslı dalgalanan sensörinöral işitme kaybı, çınlama ve etkilenen tarafta dolgunluk ile karakterizedir. Yürüme problemleri, duruş dengesizliği ve ani düşme atakları eşlik edebilir. Yayınlanan temporal kemik çalışmaları ile Meniere hastalığının endolenfatik hidrops belirtileri olduğu konusunda fikir birliği olmuştur [73].

2. **Otoskleroz**: otik kapsül endokondral kemiğin kemik metabolizmasının lokalize bir bozukluğudur ve kemiğin düzensiz rezorpsiyonu ve birikimi ile karakterizedir. İlerleyici tek taraflı veya bilateral işitme kaybının karakteristik bir klinik tablosunu sunar. İşitme kaybının başlangıcı genellikle üçüncü ve beşinci dekatlar arasındadır ve kadınlarda erkeklerden daha yüksek bir prevalansı vardır (2: 1) [74].

3. **Vestibüler Nörit**: akut spontan vertigonun en sık nedenidir. Tek taraflı vestibüler fonksiyon kaybına bağlı spontan vertigo ile karakterize bir bozukluğu ifade eder. Karakteristik semptomları arasında bulantı / kusma, osillopsi. Vestibüler nöritin tanısal özellikleri, lezyon tarafından uzaklaşan spontan yatay torsiyonel nistagmus, tutulan yarım daire kanallarında anormal kafa impuls testi, ipsilezyonel kalorik parezi, etkilenen kulağın uyarılması sırasında vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerin azalmış yanıtları ve lezyon tarafına doğru düşme eğilimi ile kararsızlıktır. Vestibüler nörit tercihen superior vestibüler labirenti ve afferentlerini içerir. Buna göre, inferior vestibüler labirenti oluşturan posterior semisirküler kanal ve sakkülün işlevi vestibüler nöritte çoğunlukla korunur [75].

4. **Perilemf Fistülü**: iç kulak ile orta kulak boşluğu, mastoid veya kafa içi boşluğu arasındaki anormal bir iletişimdir. Bir PLF en sık oval veya yuvarlak pencerenin bütünlüğü tehlikeye girdiğinde oluşur ve travmaya bağlı olabilir veya

bilinen bir neden olmadan (idiyopatik) ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu durumun baş dönmesi, kulak çınlaması ve işitme kaybına yol açabilir [76].

Tablo 2: Periferik vertigo nedenleri:[77]

Periferik	
Enfeksiyon	Otitis media (akut, kronik, seröz) Labirentit (Bakteriyel, viral) Vestibüler Nörit Sfiliz Herpes zoster otikus
Travma	Perilenf Fistülü Temporal kemik fraktürü Labirent konküzyonu İyatrojenik yaralanma Barotravma
Tümör	Kolesteatom Akustik nörinom Glomus tümörleri Primer veya metastatik
Vasküler	Labirentin arter oklüzyonu İntralabirentin kanama Vasküler loop sendromu
Dejeneratif	Benign pozisyonel paroksizmal vertigo Presbivertigo
Gelişimsel anomaliler	Konjenital anomaliler Hareket Hastalığı
İdiyopatik	Meniere hastalığı Bell paralizi Cogan sendromu
Kemik metabolizması hastalıkları	Otoskleroz Osteopetrosis
Ototoksite	Aminoglikozidler Salisilatlar Alkol Etakrinik asid ve furasemide Ağır metaller: Cıva, altın, kurşun, arsenik Nitrojen mustard, bleomisin, cisplatinum

2.3.5 Vestibüler Sistem Değerlendirilmesi

2.3.5.1 Nistagmus Muayenesi

Nistagmus göz hareketi, belirli bir eksen etrafında konjuge ve koordineli olarak gerçekleşen, ritmik olarak değişen ve yavaş ile hızlı fazları olan bir süreçtir. Yavaş faz,

vestibüler bir uyarana bağı olarak fizyolojik veya patolojik olarak ortaya çıkan tonik göz hareketini ifade eder. Vestibüler komponenti yavaş faz nistagmusunu temsil ederken, hızlı faz ise düzeltici sakkadlardan oluşur. Yavaş faz doğrudan gözle görülemeyeceği için, klinik muayenede hızlı fazın yönüne göre ifadeler kullanılır (örneğin sağa vuran, yukarıya vuran vb.).

Nistagmus, spontan ve provoke nistagmus olmak üzere ikiye ayrılır. Provoke nistagmus, belirli manevralarla meydana gelen patolojik bir türdür. Öte yandan, dinlenme halinde ortaya çıkan nistagmus ise spontan nistagmus olarak adlandırılır [78].

2.3.5.2 Okülomotor Testler:

Muayene eden kişi, hastaya parmağını takip ettirerek göz hareketlerini incelemek için bakış (gaze), yavaş izleme (smooth pursuit) ve hızlı (sakkadik) göz hareketlerini değerlendirir. Gözlerin orta hattan 30 dereceden fazla yanlara bakması engellenerek fizyolojik nistagmus önlenir.

2.3.5.3 Kalorik Testi

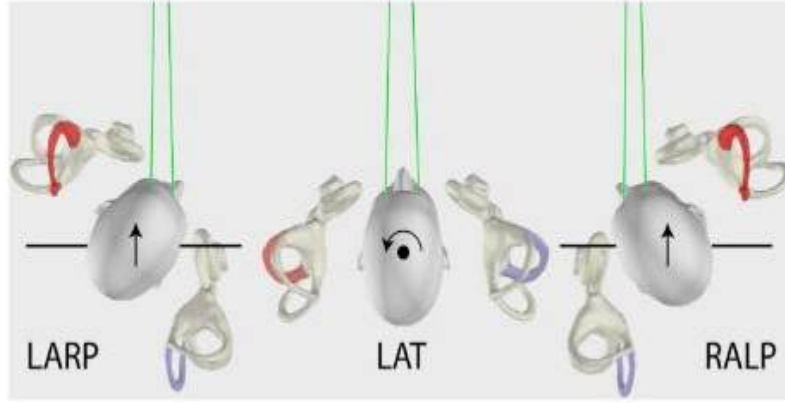
Vestibüler testler arasında en yaygın kullanılan ve en eski test olarak bilinir. Bu test, endolenfin ısınması ve soğutulması yoluyla belirli bir endolenf akımının oluşmasını amaçlar. En uzun süre ve yoğunlukta nistagmus ± 7 derecelik (30 ve 44 derecede) uyarılarla meydana gelir. Kalorik testte lateral SSK etkilenmektedir. Bunun nedeni, diğer kanallara kıyasla bu kanalın daha yüzeysel ve erişilebilir olmasıdır. Kalorik test için, lateral SSK dikey konuma getirilmelidir.

Soğuk su verildiğinde, endolenfin özgül ağırlığı artar ve bu nedenle endolenf yerçekiminin etkisiyle aşağı doğru hareket eder. Bu hareket, kupulada bir harekete neden olur ve kupula hareketi iki kanal arasında elektriksel fark oluşmasına yol açar. Bu fark, nistagmus adı verilen göz hareketine yol açar. Soğuk su verildiğinde ortaya çıkan nistagmusun hızlı fazı, karşı kulağa doğru oluşur. Sıcak su verildiğinde ise, endolenfin özgül ağırlığı azalır ve endolenf yukarı doğru hareket eder. Bu durumda meydana gelen nistagmusun yönü, stimüle edilen kulağa doğru olur. Kalorik testte, iki temel sonuç gözlenir: kalorik zayıflık ve yön üstünlüğü. Kalorik zayıflık, sağ ve sol irrigasyonun (soğuk ve sıcak) bir karşılaştırmasıdır. Bu karşılaştırmalar için her bir

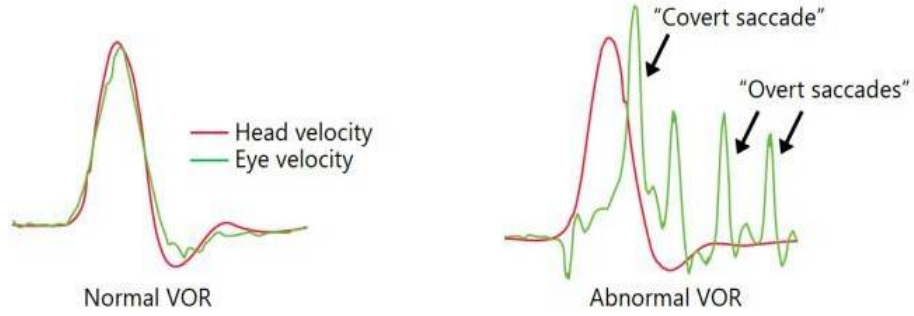
irrigasyonun maksimum yavaş faz hızı, Jongkees formülüne eklenir. Çoğu laboratuvar, kalorik zayıflık ve yön üstünlüğü için %15 ila %30 arasında bir sınır değeri belirler. Sonuçlar, Jongkees formülü kullanılarak değerlendirilir [79].

2.3.5.4 VHIT

1988 yılında Halmagyi-Curthoys tarafından geliştirilen Head Thrust Testi, günümüzde daha ileri teknoloji kullanılarak hastanın başına yerleştirilen yüksek çözünürlüklü kamera içeren gözlük aracılığıyla uygulanmaktadır. Bu yöntem, VHIT (Video Head Impulse Test) olarak adlandırılır ve baş hareketi sırasında gözlerin bir noktada sabit kalmasını sağlayan VOR (Vestibulo-Ocular Refleks) aracılığıyla değerlendirme yapar. VHIT, lateral, anterior ve posterior olarak her üç semisirküler kanalın ve vestibüler sistemi innerve eden vestibüler sinirin superior ve inferior dallarının değerlendirilmesine imkân tanır. VOR, başın hareketi esnasında gözün bir noktada sabit kalmasını sağlayan refleks mekanizmasıdır. Vestibüler Ocular Refleks (VOR) bozulması, VHIT (Video Head Impulse Test) kullanılarak yüksek hızlı baş hareketlerindeki gözde meydana gelen hız ve sakkadları kamera ile ölçerek değerlendirilir. VOR kazancı, göz hızının baş hareketine oranını ifade eder ve sağlıklı bireylerde genellikle 0.8-0.9 arasındadır. Lateral kanallar için 0.8'in, anterior ve posterior kanallar için ise 0.7'nin altında bir VOR kazancı tespit edildiğinde, o kanalda zayıflık olduğu düşünülür. VOR zayıflığı durumunda, gözler baş hareketine uyum sağlayamaz ve hedefe odaklanamaz. Bu nedenle, gözlerin hedefe ulaşması için hızlı göz hareketleri olan sakkadlar oluşur. Eğer hızlı göz hareketleri, başın rotasyonu tamamlandıktan sonra gerçekleşirse, "overt sakkad" olarak adlandırılır. Ancak, baş hareketi sırasında meydana gelirse, "covert sakkad" olarak adlandırılır ve çıplak gözle görülemez. VHIT, VOR cevabının eksikliğini veya asimetrisini kolayca tespit edebilir. Böylece, klinisyenler, tüm yatay, anterior ve posterior semisirküler kanallar için VOR tepkisinin objektif verilerine yaklaşık 5 dakikalık bir süre içinde sahip olabilirler [80].



Şekil 6: Baş hareketleri ve SSK stimülasyonu[81]



Şekil 7: Normal bir sağa doğru HIT ve anormal bir sola doğru HIT'in baş ve göz hızı profilleri[82]

2.3.5.5 Postürografi:

Bu test, kişinin vestibüler, görsel ve somatosensöryal sistemlerinin koordinasyonunu ve buna bağlı olarak dengesini değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Hasta, gözleri açık veya kapalı olarak test platformu üzerinde dururken platform hareket ettirilerek kişinin denge becerisi test edilir [83]. Tek taraflı veya iki taraflı vestibüler hipofonksiyon, beyin sapı infarktı, serebellar ataksi, ekstrapiramidal bozukluklar, vestibüler schwannomlar ve serebellopontin açılı neoplazmalarını içeren klinik durumlarda faydalı olabilir [84].

2.4 AMAÇ

HAE, otozomal dominant geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Literatürde HAE'nin odyo-vestibüler fonksiyonlarının üzerine etkisi araştırılmamış olup mevcut çalışmamızda HAE hastalığının odyo-vestibüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Yeri ve Tarihi: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi (N.E.Ü) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2022 yılı 3968 sayılı onayı alındıktan sonra yürütülmeye başlandı. Çalışmamız, Temmuz 2022 – Temmuz 2023 tarihleri arasında N.E.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde gerçekleştirildi.

NEÜ Allerji İmmünoloji bölümünde takipli, 20 herediter anjioödem hastası rutin kontrol zamanlarında odyo-vestibüler testlerden geçirildi. Buna ek olarak çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere KBB polikliniğine septum deviasyonu ile başvuran, odyolojik ve vestibüler şikâyeti olmayan rastgele 20 sağlıklı birey çalışmamıza dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Alerji immünoloji 'de HAE tanısı almış hastalar
- 18 yaş üstü 65 yaş altı erişkin hastalar

Dışlanma Kriterleri:

- Vestibüler hastalık olan
- Kronik otit olan
- İleri derece görsel bozukluk, bilinen ciddi nörolojik, bilişsel problemi olan
- Çeşitli nedenlerden dolayı (boyun problemi, göz problemi) sağlıklı test uygulanamayan
- 18 yaş altı hastalar

- Hamilelik ve emzirme öyküsü olan kadınlar
- Postür değerlendirmesini etkileyebilecek kas iskelet ve merkezi sinir sistemi bozukluğu olması

Kulak burun boğaz polikliniğinde hastalara ve katılımcılara araştırma verilerinin elde edilmesinde sosyo-demografik özelliklerinin kaydedileceği anket formu, Ardından otoendoskopik muayenesi yapıldı, Saf ses odyometresi, video nistagmografi (VNG) cihazında yer alan kalorik test, VHIT, KDP yapıldı ve baş dönmesi engellilik envanteri (BEE) uygulandı.

3.1 Saf ses odyometresi

Interacoustics-Clinical Audiometer AC40 cihazıyla ölçümler yapıldı. Ölçüm“Industrial Acoustic Company” (IAC) standardında sessiz odalarda gerçekleşti. Hava yolu işitme eşik düzeylerini saptamak için 500-4000 Hz aralığındaki frekanslarda TDH-39 Telephonic HB-7 kulaklıklar kullanıldı. Kemik yolu işitme eşik değerlerinin saptanmasında ise 500-4000 Hz aralığındaki frekanslarda Radioear B-71 kemik vibratörü kullanılmıştır. Her kulak için ayrı olarak 500-1000-2000-4000 Hz frekanslardaki hava ve kemik yolu işitme eşik değerleri ortalaması alınarak saf ses ortalamaları belirlendi.

3.2 Kalorik Test

Bu test katılımcılara Synapsis VNG —Videonystagmograph ULMER kullanılarak baş 30° fleksiyonda sırt üstü yatar pozisyonda uygulandı. Katılımcıya gözlük takıldıktan sonra gözlüğün kapalı olduğuna emin olup test başlatıldı. Her iki kulağın da sırasıyla soğuk ve sıcak uyararla uyarıldı. Termal uyarın olarak su tercih edilip her iki dış kulak yoluna sırası ile 30 ve 44°C sıcaklıkta 250mL su 30 sn süre ile uygulandı. Tüm hastalara aşağıdaki parametreleri bakıldı;

3.2.1 Zayıflık yüzdesi (kanal parezisi)

Vestibüler sistemin yanıt verme kapasitesini değerlendirmek için kullanılan bir ölçümdür. Bu ölçüm, kalorik test sırasında iç kulağa soğuk veya sıcak su irrgiasyon yapıldığında ortaya çıkan nistagmusun lateral kanalda hızında meydana gelen azalmayı ifade eder.

3.2.2 Horizontal velocity (labirent reaktivite)

Bu ölçüm, iç kulağa soğuk veya sıcak su enjeksiyonu yapıldığında ortaya çıkan nistagmusun lateral kanalda bileşeninin hızını belirler. Labirent reaktivitesi veya horizontal velocity değeri, vestibüler sistemin iç kulağa uygulanan soğuk veya sıcak suya nasıl yanıt verdiğini gösterir. Normalde, sağlıklı bir vestibüler sisteme sahip bireylerde bu değer belirli bir aralıkta olur. Ancak, iç kulağın veya vestibüler sinirin bir hastalığı veya hasarı varsa, labirent reaktivitesi değerleri normal aralıktan sapabilir

3.2.3 Maksimum yavaş phase velocity

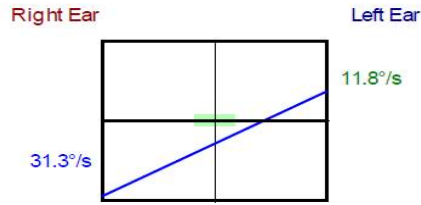
Kalorik test sırasında, iç kulağa soğuk veya sıcak su enjeksiyonu yapılmasıyla oluşturulan nistagmus (gözlerin istemsiz hareketi) tepkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. MSPV, bu nistagmusun en yüksek hızını temsil eder ve vestibüler sistemin uyaranlara olan tepkisini ölçmek için önemli bir ölçümdür. Bu değer, vestibüler sistemin işlevselliğini ve nistagmus tepkilerinin karakteristiklerini değerlendirmede kullanılır.

Vestibular caloric - Results

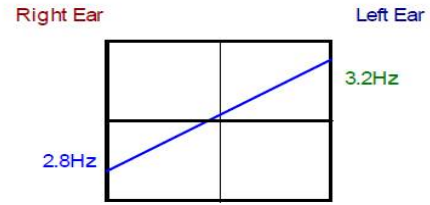
Results

	Value	Normative value	Side
Max Vestibular sensitivity	31.3°/s	6 to 80 °/s	R. Ear
Absolute directional prep.	0.0°/s	Max : 2 °/s	
Relative directional prep.	45.3%	Max : 11 %	Left
Unilateral weakness	45.3%	Max : 15 %	L. Ear
Visual fixation index	100 %	Max : 50 %	C. R. Ear
Visual fixation index	100 %	Max : 50 %	C. L. Ear

Freyss Diag. H



Freyss Freq.



Şekil 8: Hasta bireyine ait kalorik sonuçları

3.3 Video Head Impulse Test (VHIT)

Bireylerin VHIT ölçümleri SYNAPSIS VHIT Ulmer marka cihaz ile yapıldı. Cihaz, kızılötesi kamera ve ULMER V2 programının olduğu bilgisayardan oluşmaktadır. Kamera bir tripod üzerine monte edilmiştir. Birey, ışıklı bir ortamda bulunan kızılötesi kayıt yapan kameraya 90 cm uzaklıktaki sandalyeye oturtuldu. 90 cm yükseklikteki kamera üzerinde sabit duran görsel hedefe bakması ve hareketsiz durması söylendi. Uygulama sağ elini kullanan deneyimli tek bir klinisyen tarafından uygulandı.

Teste başladıktan sonra uyarılacak semisirküler kanalların düzlemine göre başa yaklaşık 15°'lik itmeler uygulandı. Birincisi lateral kanal uyarımları, ikincisi RALP sağ anterior sol posterior kanal uyarımları, üçüncüsü LARP sol anterior sağ posterior kanal uyarımları şeklinde yapılmaktadır. Testin sağlıklı olabilmesi ve hatalı sonuçlar elde etmememiz için katılımcının başını rahat bırakması, boynunu kasmaması ve uyarımlar esnasında gözünü hedeften hiç ayırmaması gerekmektedir.

Baş hareket hızıyla göz hareket hızı sensörle ölçülerek kaydedilir. Testin sonun baş ve göz hareket hızlarına göre VOR kazanç grafiği elde edilir. VHIT testinde ortalama VOR kazancı(gain) değerlendirildi. VOR kazancı (gain) normal aralıkları lateral kanal için 0.8- 1.2, LARP/RALP için ise 0.7-1.2 olarak kabul edildi.



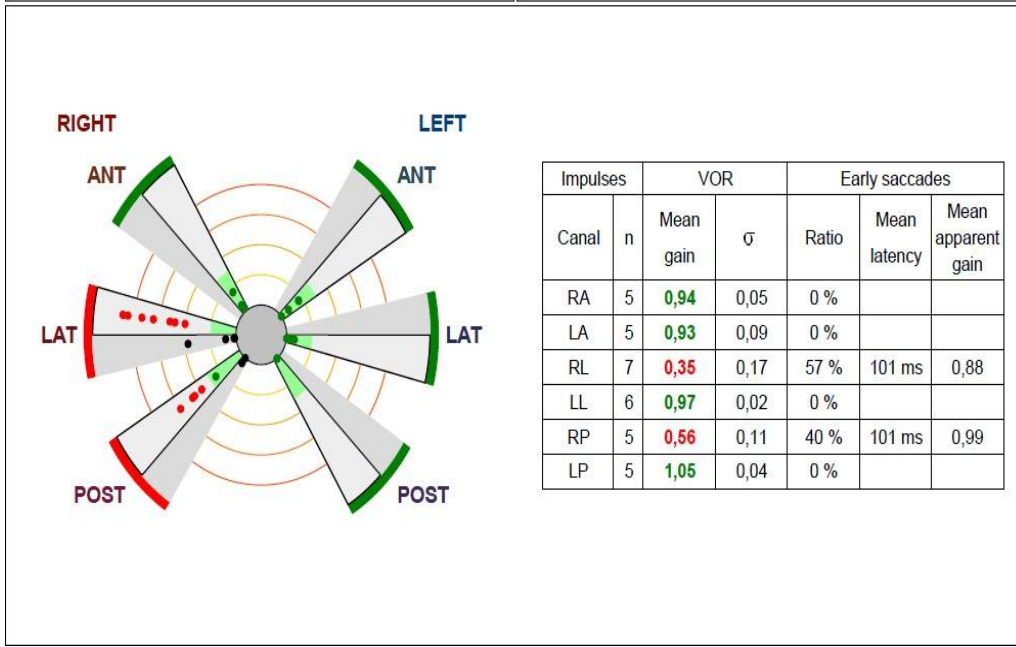
Şekil 9: Synapsys v-HIT Ulmer sistemi (synapsys.fr)

Bütün hastaların lateral kanal, RALP, LARP parametreleri değerlendirilerek tüm SSK'nin farklı şekilde aşağıda belirtilen parametreleri hesaplandı:

VOR kazanç; program tarafından otomatik olarak her 20 baş hareketi için veriliyor.

Covert sakkad varlığı yokluğu; her bir baş hareketine cevaben covert sakkadın oluşup oluşmadığı hekim tarafından not edildi.

Overt sakkad varlığı yokluğu; her bir baş hareketine cevaben overt sakkadın oluşup oluşmadığı hekim tarafından not edildi.



Şekil 10: Hastaya ait VOR sonuçları

3.4 Kompüterize Dinamik Postürografi (KDP)

KDP testi ile hastaların, vestibüler, vizüel ve somatosensöriyel sistemlerinin koordinasyonları ve bunun neticesinde dengeleri test edildi. Hastalara, “Synapsys Postürografi Sistem” (SPS) kullanılarak sSOT (statik sensori organizasyon test) uygulandı.

1. Gözler açık, platform sabit, çevre sabit
2. Gözler kapalı, platform sabit, çevre sabit
3. Gözler açık, platform sabit, çevre hareketli
4. Gözler açık, platform hareketli, çevre sabit

5. Gözler kapalı, platform hareketli, çevre sabit

6. Gözler açık, platform hareketli, çevre hareketli.

SPS platformda hastaların postüral salınımları ve denge kontrolleri 6 duyuşal durum altında kaydedildi.

Testler boyunca hastaların salınımları kaydedilerek gerekli analizler sistem tarafından yapılır ve sayısal verilere dönüştürülerek data elde edilir. Her bir sistemin duyuşal skorları kaydedilir. Hasta skorları, horizontal bar olarak şematize edilen normatif data ile karşılaştırılır. sSOT'ta her bir basamak 20 sn'lik, periyotlarla iki kez tekrarlanır.

Somatosensory (SOM), Bu, görsel girdiyi ortadan kaldırır ve vestibüler girişi uyaramaz (statik platform). Bu skor, hastanın somato-duyuşal girişi kullanma yeteneğini temsil eder. (durum 2 / durum 1).

Visual (VIS), Bu skor, hastanın görsel girdiyi kullanma yeteneğini gösterir. Stabil olmayan platform nedeniyle somato-duyuşal girişim ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca, hastalar gözlerini açık tutar ve dengelerini sağlamak için görme duyuşunu kullanır, çünkü görsel bilgiye kıyasla vestibüler bilgi mevcut değildir. (durum 4 / durum 1).

Vestibular (VEST), Somato-duyuşal giriş, sabit bir tabandan hareketli bir tabana geçilerek ortadan kaldırılır ve görsel giriş, "gözler kapalı" görsel durumla ortadan kaldırılır. Bu skor, hastanın vestibüler girişi kullanma yeteneğini temsil eder. (durum 5 / durum 1).

Preferential (PREF), Bu skor, dengeyi korumak için yanlış görsel bilgiyi yok sayma yeteneğini değerlendirir. Durum 3 ve 6'da, görsel bilgi mevcuttur ancak yanlıştır, bu nedenle hasta bunu yok saymalı ve bunun yerine proprioseptif (durum 3) veya vestibüler (durum 6) bilgiye güvenmelidir. (durum 3 + durum 6) / (durum 2 + durum 5).

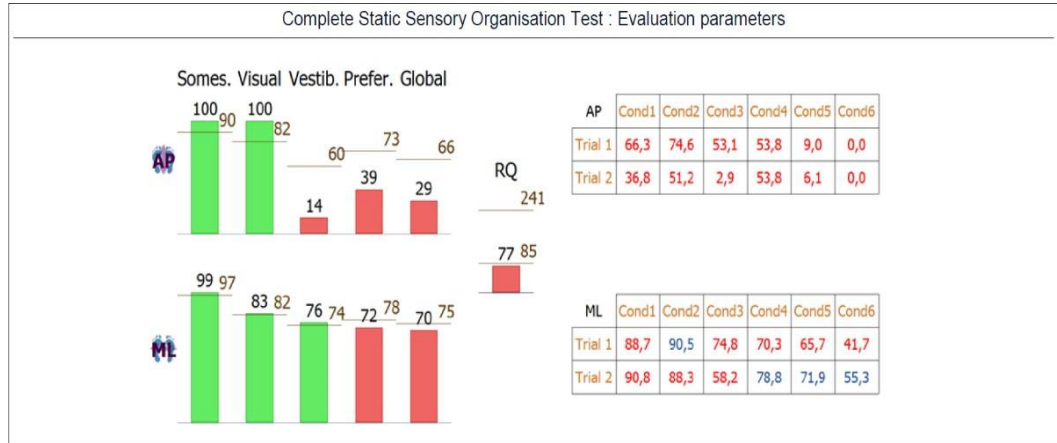
Global (GLOB) skor, Global Skor, tüm durumları içeren genel bir skordur. Bu, hastanın dengeyi korumak için duyuşal girişleri kullanma yeteneğini genel olarak değerlendirir.

Romberg Quotient (RQ), Romberg oranı (RQ), gözleri kapalı iken statokinigramın (SKG) yüzeyinin, gözleri açık iken SKG yüzeyine oranlanmasıyla ifade edilen bir orandır, yüzde olarak ifade edilir. Bu, postür kontrolündeki görsel duyuşal sistemlerin rolünün ve diğer sistemlerdeki öneminin ve etkisinin değerlendirilmesine olanak tanır. Bu oran, yatay çubuk grafikte çizilir ve referans zaman aralığında bulunursa yeşil, aksi halde kırmızı olarak çizilir [85].

AP=Antero-posterior doğrultuyu gösterirken ML=Medio-lateral doğrultuyu göstermektedir [85].



Şekil 11: Synapsys Dinamik Postürografi Sistemi (synapsys.fr)



Şekil 12: Hastaya ait sensöryel Organizasyon Test(SOT) skorları

3.5 Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (BEE)

Çalışmamıza dahil olan kişilere baş dönmesi engellilik envanterini (BEE) (Dizziness Handicap Inventory) uygulanmıştır.

Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (BEE), Jacobson ve Newman tarafından geliştirilen ve Karapolat ve ark. tarafından Türkçe'ye geçerliliği ve güvenilirliği yapılan bir ölçektir [86]. BEE, subjektif baş dönmesiyle ilişkili engellilik algısı ve handicap seviyesini ölçmeyi amaçlar. Fiziksel, fonksiyonel ve emosyonel alt ölçekleri mevcuttur. Toplamda 25 maddeden oluşur ve toplam 100 puan üzerinden değerlendirilir. Hastalar her soru için 'evet', 'hayır' ve 'bazen' yanıtlarından birini işaretler. 'Evet' dört puan, 'bazen' iki puan ve 'hayır' sıfır puan olarak hesaplanır. Emosyonel ve fonksiyonel engellilik maksimum puanları 36, emosyonel alt ölçeğinin ise 28'dir. Fiziksel engellilik durumunu değerlendiren 7 madde, emosyonel ve fonksiyonel engelliliği değerlendiren ise 9'ar madde mevcuttur. Ölçekten alınan puanların artması, bu alanlarda hastaların **daha fazla engelliliği olması demektir.**

Bu çalışmada tüm hasta ve kontrol bireylerine BEE uygulanarak, toplanan puana göre engel düzeyi tespit edildi.

- 2-30 puan (hafif handicap),
- 31-60 puan (orta handicap),
- 61-100 puan (şiddetli handicap) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Metot

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma (minumun – maksimum) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaşı $40,60 \pm 13,95$ (19-63) olarak kontrol grubunun yaşı ise $34,35 \pm 8,78$ (24-54) olarak tespit edildi. Hastaların 11 (%55)'i, kontrol grubunun ise 12 (%60)'ı kadındı. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0,05$) (Tablo3).

Tüm hasta ve kontrol grubunun kulak muayenesi doğal olarak belirlendi. Patolojik belirti saptanmadı.

Tablo 3: Grupların Demografik Özelliklerinin sonuçları

	Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)	P
Yaş (yıl)	$34,35 \pm 8,78$	$40,60 \pm 13,95$	0,193*

	(24-54)	(19-63)	
Cinsiyet			
Kadın	12 (%60)	11 (%55)	0,749**
Erkek	8 (%40)	9 (%45)	
Madian (IQR); n(%)			
*: Mann Whitney U Testi			
**: Pearson Ki-kare Testi			

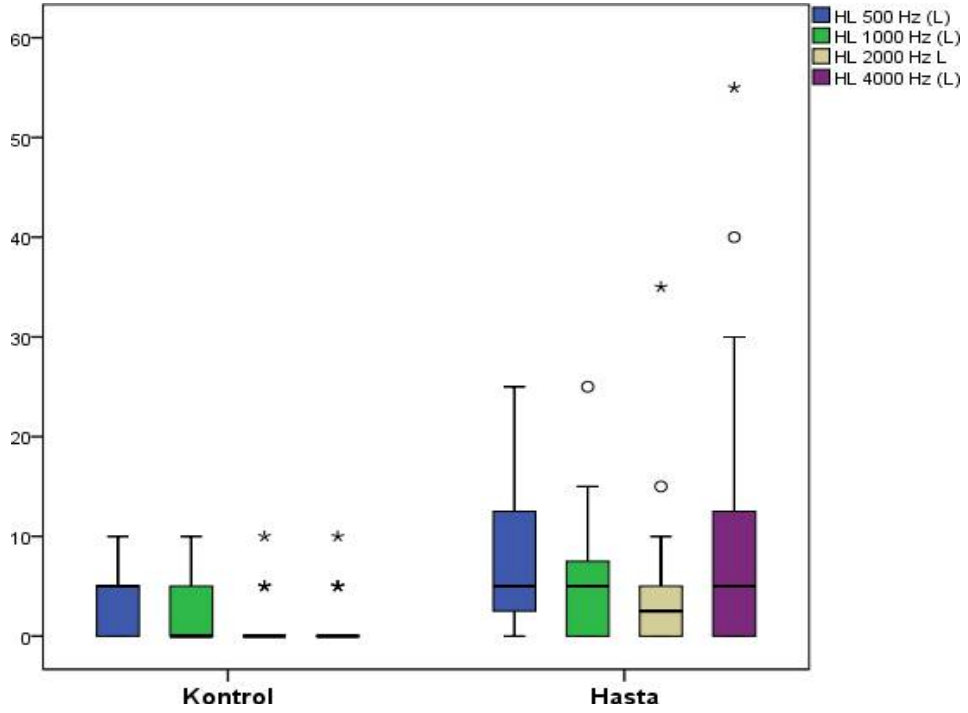
Çalışmaya dahil edilen kontrol ve hasta gruplarında işitme testi sonuçlarının dağılımı Tablo 4’de karşılaştırıldı. Grafiks gösterimi Şekil 13’de sunuldu. Ortalama işitme ölçümlerinden 2000 Hz ölçümleri dışındaki tüm ölçümler hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p < 0,005$).

Tablo 4: Grupların İşitme Testi Sonuçları

	Kontrol(n=20)	Hasta (n=20)	p
500 Hz (R)	3,25±2,93 (0-10)	9,50±9,71 (0-40)	0,020*
500 Hz (L)	3,25±2,93 (0-10)	8,00±7,14 (0-25)	0,033*
1000 Hz (R)	1,75±2,93 (0-10)	7,00±9,09 (0-40)	0,011*
1000 Hz (L)	1,75±2,93 (0-10)	6,00±6,40 (0-25)	0,014*
2000 Hz (R)	1,25±2,75 (0-10)	5,00±8,27 (0-35)	0,086*
2000 Hz (L)	1,25±2,75 (0-10)	5,00±8,27 (0-35)	0,086*
4000 Hz (R)	1,25±2,75 (0-10)	13,75±17,23 (0-65)	0,006*
4000 Hz (L)	1,25±2,75 (0-10)	10,25±17,99 (0-70)	0,021*

Mean±SD (min-max)

*: Mann Whitney U Testi



Şekil 13: Kontrol ve Hasta Grubunda İşitme Sonuçlarının Dağılımı

HAE hastaları ve kontrol grubunda kalorik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'te sunuldu. Hasta grubunda 9 (%45) hastanın kanal parezisi saptandı, kontrol grupta kanal parezi saptanmadı. İstatiksel olarak Hasta grubunda kanal parezisi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek kaydedildi ($p=0,001$). 3 (%15) hasta sol kanal parezi 6 (%30) hasta sağ kanal olarak tespit edildi. (Jongkees formülünde kulaklar arası ölçüm farkının %15 ve üstü patolojik olarak değerlendirildi). MSPV sağ parametresi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük belirlendi ($p=0,023$). Diğer kalorik parametrelerin kontrol ve hasta gruplarında dağılımında anlamlı bir fark kaydedilmedi ($p>0,05$).

Tablo 5:Grupların Kalorik Ölçüm Sonuçları

		Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)	p
Zayıflık Yüzdesi				
	<15	20 (%100)	11 (%55)	0,001*
	≥15	0 (%0)	9 (%45)	
KALORİK	Sol Labirent	19,90±7,29	23,20±9,81	0,235***
	Reaktivitesi °/s	(9-32)	(6-45)	
	Sağ Labirent	19,55±8,31	21,65±13,06	0,548***
	Reaktivitesi °/s	(6-45)	(2-53)	
	Sol	2,22±0,53	2,43±0,65	0,261***
	Frequency (Hz)	(1,4-3,1)	(1,3-3,6)	
	Sağ	2,01±0,55	1,91±0,79	0,632***
	Frequency (Hz)	(1,2-3,2)	(0-3,1)	
	Sol MSPV °/s	75,85±6,53	70,35±10,61	0,056****
		(64-88)	(43-89)	
Sağ MSPV °/s	75,85±7,11	67,35±14,09	0,023***	
	(66-91)	(44-103)		

n(%);Mean±SD(min-max)

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Fisher Exact Testi

***: İndependentSamples T Testi

****: Mann Whitney U Testi

HAE hastaları ve kontrol grubunda VHIT değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te sunuldu. Hasta ve kontrol grubunda VHIT parametrelerinin dağılımı Şekil 15'te gösterildi. Hasta ve kontrol grubunda sakkad dağılımı Şekil 16'de sunuldu. Hasta grubunda 6 (%30) hastada (4'ü lateral kanalda, biri posterior kanalda ve 1 hasta hem posterior hem de lateral kanalda) VOR kazanç kaybı görüldü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri; 0,020). Ayrıca 11 (%55) hastada

patolojik sakkad izlendi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri; <0,001). Lateral kanal analizinde 2 (%10) hastada overt sakkad, 5 (%25) hastada covert sakkad 1 (%5) hastada overt ve covert sakkad izlendi. Posterior kanal analizinde 1 (%5) hastada overt sakkad, 5 (%25) hastada covert sakkad 1 (%5) hastada overt ve covert sakkad tespit edildi. Kontrol grubunda VOR kazanç kaybu yada patolojik sakkad hiç gözlenmedi. Hasta grubunda sağ ve sol anterior kanalda VOR kazanç kaybı yada patolojik sakkad hiç belirlenmedi. Tüm yönler dikkate alındığında hastaların ikisinde (%10) overt, yedisinde (%35) covert, ikisinde (%10) overt ve covert sakkad olduğu belirlendi. İstatiksel olarak VOR kazancı LA ve LL'da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,035; p=0,006).

Tablo 6:Grupların VHIT Ölçüm Sonuçları

		Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)	P
VHIT	RA	1,03±0,07 (0,86-1,16)	1,01±0,09 (0,72-1,15)	0,383*
	LA	1,06±0,04 (0,99-1,16)	1,05±0,16 (0,91-1,70)	0,035*
	RL	0,97±0,04 (0,90-1,08)	0,92±0,15 (0,35-1,07)	0,265*
	LL	0,99±0,04 (0,88-1,05)	0,92±0,15 (0,72-1,06)	0,006**
	RP	0,97±0,04 (0,88-1,05)	0,92±0,13 (0,56-1,09)	0,383*
	LP	0,97±0,03 (0,89-1,04)	0,96±0,10 (0,69-1,11)	0,585**
	VOR Kazanç	Yok	20 (%100)	14 (%70)
Kaybı	Var	0 (%0)	6 (%30)	0,020***

	Yok	20 (%100)	9 (%45)	
Sakkad	Overt	0 (%0)	2 (%10)	<0,001***
	Covert	0 (%0)	7 (%35)	
	Overt+Covert	0 (%0)	2 (%10)	

Mean±SD(min-max); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : İndependentSamples T Testi

***: Fisher Exact Testi

Anterior kanalda VHIT ölçümlerinin dağılımı Tablo 7’de sunuldu. Hasta ve kontrol gruplarında anterior kanalda VOR kazanç kaybı ve sakkad izlenmedi.

Tablo 7: Anterior Kanal VHIT Bulguları

			Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)
VOR	Kazanç	Yok	20 (%100)	20 (%100)
		Var	0 (%0)	0 (%0)
Sakkad		Yok	20 (%100)	20 (%100)
		Overt	0 (%0)	0 (%0)
		Covert	0 (%0)	0 (%0)
		Overt+Covert	0 (%0)	0 (%0)

Lateral kanalda VHIT ölçümlerinin dağılımı Tablo 8’de sunuldu. Kontrol grubunda lateral kanalda VOR kazanç kaybı ve sakkad izlenmedi. Hasta grubunda 5 (%25) hastada VOR kazanç kaybı belirlendi. 2 (%10) hastada overt sakkad, 5 (%25) hastada covert sakkad 1 (%5) hastada overt+covert sakkad belirlendi.

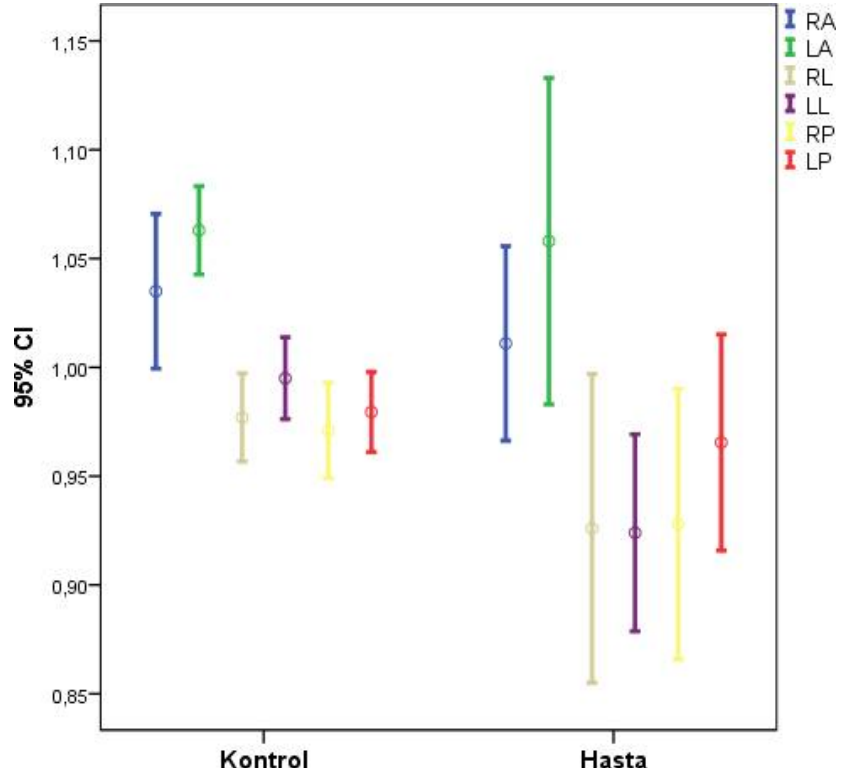
Tablo 8: Lateral Kanal VHIT Bulguları

		Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)
VOR	Yok	20 (%100)	15 (%75)
	Var	0 (%0)	5 (%25)
Kazanç Kaybı	Yok	20 (%100)	12 (%60)
	Overt	0 (%0)	2 (%10)
	Covert	0 (%0)	5 (%25)
	Overt+Covert	0 (%0)	1 (%5)

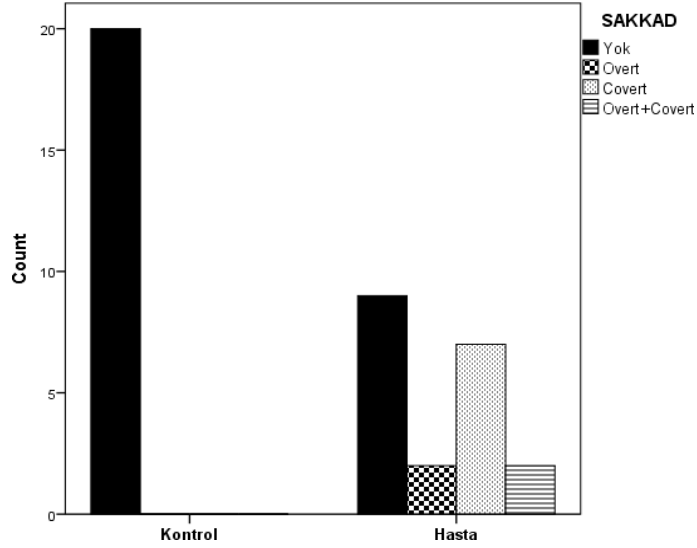
Posterior kanalda VHIT ölçümlerinin dağılımı Tablo 9’da sunuldu. Kontrol grubunda posterior kanalda VOR kazanç kaybı ve sakkad izlenmedi. Hasta grubunda 2 (%10) hastada VOR kazanç kaybı belirlendi. 1 (%5) hastada overt sakkad, 5 (%25) hastada covert sakkad 1 (%5) hastada overt+covert sakkad belirlendi.

Tablo 9: Posterior Kanal VHIT Bulguları

		Kontrol (n=20)	Hasta(n=20)
VOR	Yok	20 (%100)	18 (%90)
	Var	0 (%0)	2 (%10)
Kazanç Kaybı	Yok	20 (%100)	13 (%65)
	Overt	0 (%0)	1 (%5)
	Covert	0 (%0)	5 (%25)
	Overt+Covert	0 (%0)	1 (%5)



Şekil 14: Kontrol ve Hasta Grubunda VHIT’te VOR kazancı Dağılımı



Şekil 15: Kontrol ve Hasta Grubunda VHIT’te tespit edilen Sakkadların Dağılımı

HAE hastaları ve kontrol grubunda KDP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10'da sunuldu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Visual (AP), VES (AP), PREF (AP), Global (AP), Visual (ML), VES (ML), PREF (ML), Global (ML) parametreleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubunda AP KDP dağılımı Şekil 16'da verildi. Hasta ve kontrol grubunda ML KDP parametrelerinin dağılımı Şekil 17'de sunuldu. Diğer KDP parametrelerin kontrol ve hasta gruplarında dağılımında anlamlı bir fark kaydedilmedi ($p>0,05$).

Tablo 10: Grupların Posturografi Ölçüm Sonuçları

	Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)	p
SOMES (AP)	96,85±2,56 (92-100)	83,85±20,67 (32-100)	0,277*
VISUAL (AP)	92,90±2,53 (88-98)	68,05±22,52 (15-100)	<0,001**
VES (AP)	81,65±4,89 (70-90)	34,40±31,88 (0-85)	<0,001*
PREF (AP)	85,50±4,62 (76-93)	42,65±24,72 (0-86)	<0,001**
GLOBAL (AP)	78,35±3,39 (71-84)	36,80±17,11 (9-67)	<0,001**
SOMES (ML)	97,90±1,71 (93-100)	94,30±7,45 (77-100)	0,968*
VISUAL (ML)	91,70±3,94 (83-98)	78,35±10,29 (61-100)	<0,001**
VES (ML)	85,15±3,55 (79-90)	56,55±20,68 (0-80)	<0,001*
PREF (ML)	86,80±3,77 (79-92)	63,50±16,51 (23-87)	<0,001*
GLOBAL (ML)	81,00±5,25	55,60±11,97	<0,001*

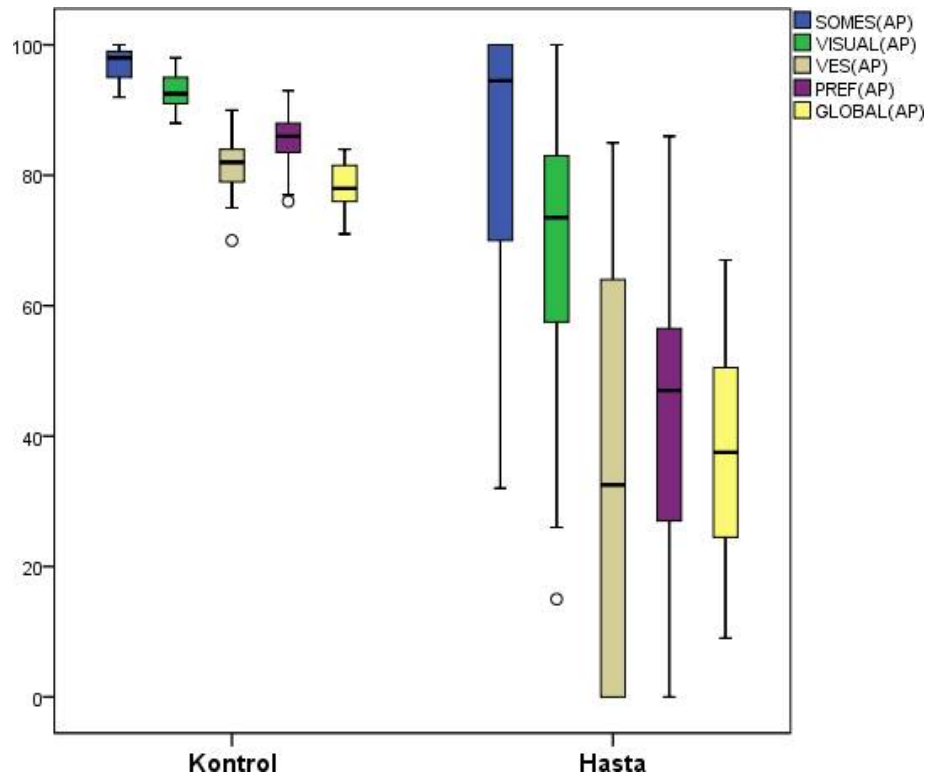
POSTUROGRAFI

	(62-88)	(30-73)	
RQ	141,05±42,00	149,80±79,25	0,666**
	(68-223)	(47-324)	

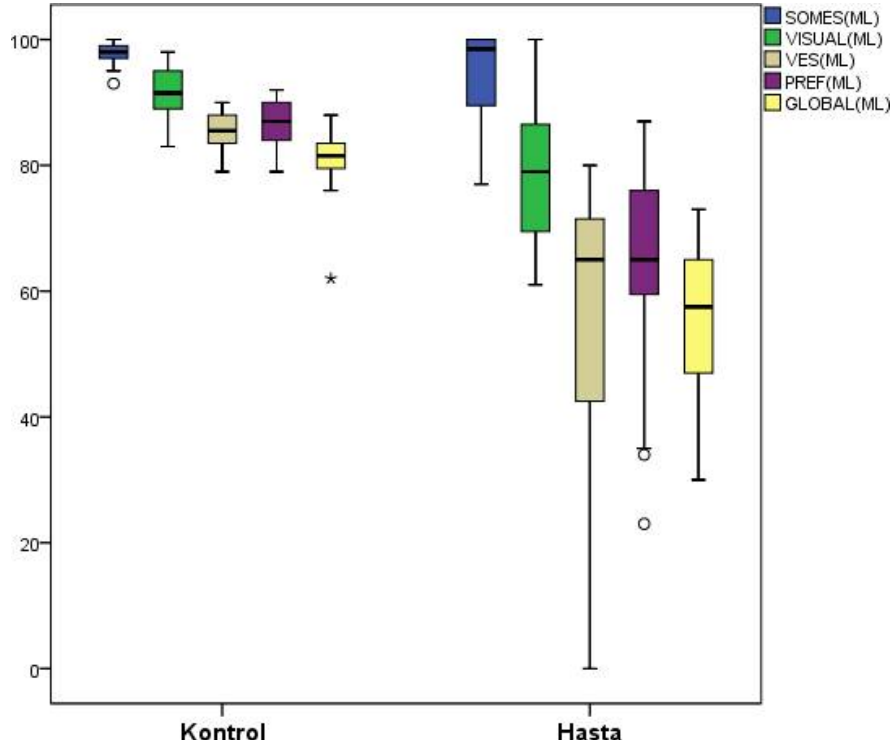
Mean±SD (min-max)

*: Mann Whitney U Testi

** : İndependentSamples T Testi



Şekil 146: Kontrol ve Hasta Grubunda AP Posturografi Parametrelerinin Dağılımı



Şekil 157: Kontrol ve Hasta Grubunda ML Posturografi Parametrelerinin Dağılımı

Kontrol grubu ve HAE hastaları arasında BEE değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de sunuldu. Emosyonel, fonksiyonel ve fiziksel sonuçların kontrol ve hasta gruplarında dağılımında anlamlı bir fark kaydedilmedi ($p>0,05$). Hasta grubunun 7 (%35)’inde dizziness handikap izlendi; birinde (%5) hafif ve 6’sında (%30) orta derece handikap izlendi. Buna karşın kontrol grubunu bireylerinde dizziness handikap izlenmedi.

Tablo 11: Grupların BEE Ölçüm Sonuçları

	Kontrol (n=20)	Hasta (n=20)	p	
BEE	Emosyonel	0	5,1±8,1 (0-22)	0,108*
	Fonksiyonel	0	6,2±8,7 (0-22)	0,060*
	Fiziksel	0	6,2±8,8 (0-22)	0,060*
	Toplam	0	17,5±25,18 (0-60)	0,060*
BEE Grup				
Yok	20 (%100)	13 (%65)		
Hafif Handikap (2-30)	0 (%0)	1 (%5)	-	
Orta Handikap (31-60)	0 (%0)	6 (%30)		
İleri Handikap (60-100)	0(%0)	0(%0)		

Mean±SD (min-max)%

*: Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hereditör anjioödem (HAE) tipik olarak yüz, ekstremiteler ve genital organlarda tekrarlayan şiddetli masif, lokalize ödem atakları ile kendini gösteren otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Şiddetli vakalarda, ödem üst solunum yollarına ve gastrointestinal sisteme yayılabilir, bu da hava yolu tıkanıklığı ve akut karın ağrısı, bulantı ve ishale neden olabilir [1]. Ayrıca bir çalışmada HAE hastalarının bazılarının atak anında baş dönmesi ve işitme kaybı şikayeti olduğunu gösterildi [2]. Bu da hastalığın odyo-vestibüler sistemi etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak

buna rağmen literatürde buna yoğunlaşan herhangi bir prospektif vaka-kontrol çalışması mevcut değil. Bu boşluğu doldurmak amacı ile bizim çalışmamızda HAE hastalığında odyolojik ve vestibüler bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı. Literatür incelendiğinde otoimmün ve genetik geçişli hastalıklarda (Diyabetik mellitus, Fabry hastalığı, Psoriasis, Multiple skleroz, Romatoid artrit, Sjögren sendromu vs) odyo-vestibüler bulguların varlığı değerlendirilmiştir. Mevcut çalışmamız ise HAE hastalığında odyolojik ve vestibüler bulgularının değerlendirildiği literatürdeki ilk ve tek çalışma hüviyetindedir. Sonuçlarımız da HAE'deki odyo-vestibüler etkilenmeyi objektif ve subjektif olarak ortaya koymaktadır.

HAE, immün sistemdeki bir anormallikten kaynaklanan genetik bir bozukluktur. HAE'de semptomlar ve bulguların ortaya çıkmasından sorumlu olan temel mekanizma, artan vasküler geçirgenliktir. Bradikinin, vasküler geçirgenliği artırıcı bir etkiye sahiptir ve HAE'deki ödemin oluşmasından sorumlu temel mediatördür [3]. Yapılan çalışmalarda HAE hastalarında ataklar sırasında çeşitli vazoaaktif mediyatörlerin (örneğin, arjinin vazopressin (AVP), adrenomedullin (ADM), endotelin-1 (ET1) ve anjiyopöietin-1 (ANGPT-1)) düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, ataklar sırasında vasküler endotel bütünlüğünün bozulduğunu ve vasküler geçirgenliğin arttığını göstermektedir [87, 88]. HAE de, bradikinin düzeylerindeki artış vasküler geçirgenliğin artmasına ve ödemin oluşmasına yol açmaktadır. İç kulağın da bir tür vasküler yapısı olduğu ve iç kulakta bulunan kan damarlarının bradikinin tarafından etkilenebileceği düşünülmektedir. Bradikinin, iç kulağın vasküler yapısında genişlemeye neden olabilir ve bu da iç kulak dokularında ödeme yol açabilir. Bu ödem, iç kulaktaki dengenin ve işitmenin sağlanmasını etkileyebilir ve vertigo, işitme kaybı gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Son zamanlarda sensörinöral işitme kayıplarının nedenleri arasında otoimmün faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. İç kulağın otoimmün ataklara karşı duyarlı bir yapı olduğu bilinmektedir ve bu ataklar sensörinöral işitme kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, sensörinöral işitme kaybı genellikle belirli otoimmün hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar, ancak bazen organa

spesifik olmayan otoimmün hastalıkların bir sonucu olarak da gelişebilir [89]. İmmün aracılı hastalıklara eşlik eden sensörinöral işitme kayıplarının patogenezi üzerinde odaklanan mekanizmalar şunlardır: T lenfosit aracılı sitotoksosite, vaskülit ve immün kompleks birikimi. T lenfosit aracılı sitotoksitede tam mekanizma bilinmemekle birlikte, öncelikle koklear hasarın olduğu ve sonrasında dolaşımdaki T hücrelerinin antijenlere duyarlı hale geldiği ve bunun ardından tip IV gecikmiş tip hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonuyla hedef organda hasarın meydana geldiği düşünülmektedir. Diğer bir öne sürülen mekanizma tip III reaksiyondur. Bu mekanizmada, dolaşımdaki immün komplekslerin hedef organda birikmesi ve buna bağlı olarak kemotaktik faktörlerin, vazoaaktif aminlerin ve kompleman fiksasyonunun neden olduğu hasar söz konusudur. Vaskülitik mekanizmada ise iskemi ve korti organında hasara bağlı işitme kaybı oluşabileceği öne sürülmektedir [90].

Literatürde otoimmün hastalıklar (Psoriasis, Ankilozan Spondilit, Multiple skleroz, Romatoid artrit gibi) ve genetik geçişli (DM, Fabry, Psödoeksfoliasyon sendromu gibi) ile sensörinöral işitme kaybı beraberliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Güvenç ve ark. 51 psoriasis hastasının ve 51 sağlıklı gönüllünün işitme fonksiyonlarını saf ses odyometri ile değerlendiren çalışmada, tüm frekanslarda (hava yolu ve kemik yolu) eşik değerlerinin Psoriasis hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu belirlendi [91]. Aydın ve ark. 41 psoriasis hastasını ve 41 sağlıklı kontrol olgusunu saf ses odyometri ve geçici uyarılmış otoakustik emisyon ile değerlendirdi. Saf ses odyometrisinde psoriasis hastalarında tüm frekanslarda işitme eşiklerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu görüldü [92]. Yen ve ark. 2001'den 2006'ya kadar psoriasis tanısı alan hastaları cinsiyet, yaş ve komorbiditeleri eşleşen kontrollerle karşılaştırmışlardır. Her hastayı 2011 yılı sonuna kadar takip ettiler ve ilk psoriasis tanısından sonra en az 6 yıl boyunca SSNHL insidansını değerlendirdiler. Çalışma, SSNHL insidansının psoriasis kohortunda kontrol kohortuna göre 1,51 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak Psoriasis hastalığının daha yüksek SSNHL gelişme riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu öne sürdüler [93]. Erbek ve ark. 32 Ankilozan Spondilit tanılı hasta, 30 kontrol birey ile yapmış oldukları çalışmada iki grup arasında AS'da yüksek frekanslarda SNHL kontrol grubuna göre daha yüksekti [94]. Daha önce Behçet hastalığı ile işitme kaybı açısından yapılan

çalışmalar Belkahia ve ark. [95] , Andreoli ve Savastano [96], Gemigrani ve ark. [97] ve Elidan ve ark. [98] , işitme kaybı sıklığı sırasıyla %12, 28, 55 ve 80 idi. Fabry hastalığındaki işitme kaybının koklear hasarın temel olarak vasküler lezyonlardan kaynaklanabileceğini ve iç kulak sıvılarının kontrolünde rol oynayan stria ve spiral ligamandaki anormalliklerin histopatolojik bulgularına dayanarak bir endolenfatik hidrops mekanizması da olabileceğini düşünülmektedir [99]. Fabry hastalığında işitme kaybının patogenezi tüy hücrelerindeki hasarlanma ile ilişkilendirildi. Benzer bir patogeneze mekanizma, vestibüler sistemdeki semisirküler kanal ampullalarındaki tüy hücrelerinde hasarlanmanın rol oynayabileceği öne sürülebilir. Bu durum, vestibüler sistemdeki semisirküler kanalların işlevlerini etkileyebilir ve vestibüler fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilir [100]. Conti G ve ark. [99], Eyermann ve ark. [101], fabry hastalarına yaptıkları saf ses odyometrisinde sensörinöral işitme kaybı tespit ettiler. Bilgeç ve ark. 16 Psödoeksfolyasyon sendromu (PES) tanılı hastaya yapılan saf ses odyometre sonucunda sensörinöral işitme kaybı tespit ettiler [102]. Çalışmamızda HAE'de sensörinöral etkilenme 2000 Hz dışındaki diğer frekanselerde sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Bu da iç kulaktaki hücrelerde yada 8. Sinirde hasar veya işlev bozukluğu durumunda ortaya çıkar. HAE hastalarında bradikininin ve inflamatuvar mediyatörlerin artması, iç kulaktaki inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir ve iç kulaktaki mikrovasküler dolaşımı bozulmasına yol açabilir. Buna bağlı koklear sinirde dejenerasyon ve tüylü hücre kayıplarına bağlı olarak HAE hastalarında sensörinöral işitme kaybı olabileceği düşünülüyor.

Vestibüler testler arasında en yaygın kullanılan ve en eski bilinen test kalorik testtir. Bu test, endolenfin ısınması ve soğutulması yoluyla belirli bir endolenf akımının oluşmasını amaçlar. Kalorik test düşük frekanslı (0.002-0.004 Hz) baş hareketlerine vestibüler sistemin yanıtını değerlendiren ve sadece lateral kanal değerlendirilen testtir [103, 104]. Ibraheem ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 45 diyabet hastalarının vestibüler fonksiyonları kalorik test aracılığıyla değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda, diyabetik hastalarda vestibüler bozukluk prevalansının %66,4 olduğu bulundu. Araştırmacılar, uzun süreli hiperglisemi, ardışık dejeneratif etkiler, mikrovasküler lezyonlar ve elektrolit dengesizliği gibi faktörlerin vestibüler sistemin etkilenmesine neden olabileceğini öne sürdüler [105]. Conti G ve ark. Fabry

hastalarına yaptığı çalışmada vestibüler muayenede 14 hastadan dört hastada kalorik testlerde anormallik görüldü [99]. 2019 yılında yayılanan Eyermann ve ark. Fabry hastalarına yaptıkları çalışmada 24 Fabry hastasının 14'ünde kalorik hipofonksiyon (kanal parezisi) saptandı [101]. Bilgeç ve ark. 16 Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) tanılı hasta kalorik test yapıldı ve 6 hastada sağ kanal parezi, 3 hastada sol kanal parezi ve 2 hastada bilateral kanal parezisi izlendi [102]. Bizim çalışmamızda hastaların 9 (%45)'unda kanal parezisi saptandı, İstatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek kaydedildi. HAE hastalarında kanal parezisi gözlemlenmesinin birkaç olası patofizyolojik mekanizması olabilir. HAE hastalarında vestibüler hipofonksiyon (kanal parezisi), artan bradikininin seviyeleri nedeniyle çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalardan biri, damar geçirgenliğinin artmasıyla iç kulakta sıvı birikmesine (endolenfatik hidrops) yol açarak vestibüler fonksiyonları bozmasıdır. Meniere hastalığı, iç kulakta endolenfatik hidrops (iç kulakta sıvı birikimi) ile oluşur. Bu durum, iç kulaktaki basıncın artmasına ve vestibüler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Tekrarlayan vertigo atakları, sensörinöral işitme kaybı, kulak çınlaması ve etkilenen tarafta dolgunluk ile karakterizedir [106]. Mevcut çalışmamızda da HAE'de atak anı ve sonrasında tespit edilen odyo-vestibüler bulguları (sesnöral işitme kaybı, baş dönmesi) ve vestibüler testlerde etkilenme, Meniere hastalığı benzeri bir klinik durumdur. Buradan hareketle patofizyolojisinde benzeşme olabilir. Bu ileri çalışmaların konusudur.

HAE hastalarında vestibüler sistem fonksiyonu şimdiye kadar inceleyen çalışmada yoktur. Bizim çalışmamızda tüm semisirküler kanalları video yardımıyla kayıt ve tetkik etmeye yarayan video-Head Impulse Test (VHIT) ile hasta ve kontrol grubunun vestibüler sistemleri ayrıntılı bir şekilde araştırıldı. VHIT (Video Head Impulse Test), invaziv olmayan, hızlı ve pratik uygulanabilirliği ile avantajlıdır. Yüksek frekanslı (1-7 Hz) baş hareketlerine vestibüler-oküler refleksin (VOR) yanıtını değerlendirir. VHIT sonuçları içinde, VOR kazancı genellikle önemli bir parametre olarak vurgulandı. Bazı çalışmalar lateral kanal VOR kazancının vertikal kanallara kıyasla hafifçe daha yüksek olduğunu göstermiştir, bu nedenle lateral kanallar için 0,80, vertikal kanallar için ise 0,70 olarak kabul edildi [81, 104]. VOR kazancı belirtilen aralıkta değilse veya overt ve/veya covert sakkadları varsa, bu

anormal(patolojik) bir VHIT yanıtı olarak kabul edildi ve yüksek frekanslı vestibüler fonksiyonla ilgili hasarı gösterdi [107, 108]. Primer Sjögren sendromlu hastaların VHIT sonuçlarına göre ortalama hasta grubunda VOR kazanç değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu [109]. Çalışmamızda da aynı şekilde VOR kazancı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi. Bunu da daha önce bahsettiğimiz gibi vasküler permeabilite, endolenfatik hidrops ve inflamasyon artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Vestibüler yolağın oluşan patolojilerde ortaya çıkan düzeltici göz hareketlerinden başın rotasyonu tamamlandıktan sonra gerçekleşen overt (açık) olanlar vestibüler defisiti yansıtırken, baş hareketi sırasında meydana gelen covert (gizli) olanlar dinamik kompanzasyonun göstergesi olduğu düşünülmektedir [110, 111]. Overt, covert sakkad analizi yapan çalışmalar vardır. Batuecas ve ark. Yaptıkları çalışmada vestibüler schwannoma tanılı VHIT testi yapılan 50 hastanın 45'inde anormal VHIT vardı. 50 hastanın 27'sinde düşük lateral VOR kazancı, 37'sinde covert sakkad ve 26'sında overt sakkad gözlemlendi. Covert ve overt sakkad VOR kazanç ile ilişkilidir [112]. Diğer bir çalışma Eravcı ve ark. vestibüler nörektomi ve labirentektomi cerrahi yapılan hastalara yaptıkları çalışmada VOR kazancı tüm simisirküler kanal normalin altına düştüğü görüldü [113]. Omar M ve ark. 8 tip 2 diyabet hastası ve 8 kontrol bireye VHIT testi yapılarak iki grubun arasında VOR kazancını, hasta grubunda VOR kazanç kaybı ve overt/covert sakkad varlığını incelediler [114]. Çalışmamızda hasta grubunda 6 (%30) hastada VOR kazanç kaybı belirlendi. Ayrıca 11 (%55) hastada sakkad izlendi. Kanala bakmadan 2 hastada overt sakkad, 7 hastada covert sakkad, 2 hastada overt-covert sakkad izlendi. Literatürde belirtildiği gibi VOR kazancı belirtilen aralıkta değilse veya overt ve/veya covert sakkadları varsa, bu anormal(patolojik) bir VHIT yanıtı olarak kabul edildi ve yüksek frekanslı vestibüler fonksiyonla ilgili hasarı gösterdi. Ayrıca vestibüler patoloji sonrası zamanla covert sakkadın sayısal olarak artması kompanzasyon sisteminin artmakta olduğu belirtildi [111]. Mevcut çalışmada patolojik sakkad izlenmesi vestibüler etkilenme olduğu göstermektedir. Covert sakkadların fazla olması, büyük olasılıkla VOR kazancındaki ciddi azalma ve vestibüler sistemdeki hasarlar nedeniyle beynin dengeyi ve görsel sabitliği sağlamak için geliştirdiği kompanseuar bir mekanizmadır.

Beyin, bu eksikliği düzeltmek amacıyla daha fazla ve hızlı covert sakkad üretmesine neden olabilir.

Hem kalorik testte hem de VHIT'inde pozitif bulgular elde edildi, Her iki test de vestibüler fonksiyonları değerlendirir, ancak farklı frekanslarda ve farklı baş hareketlerine yanıtları ölçer. Hem düşük frekanslı hem de yüksek frekanslı baş hareketlerine yanıt vermede bozukluk olması, genel vestibüler disfonksiyonun varlığına işaret eder.

Bilgisayarlı dinamik posturografi, mobil bir platform üzerinde gerçekleştirilen ve çeşitli test aşamalarında postüral tepkileri, vücudun ağırlık merkezindeki salınımı kaydederek denge sisteminin vizüel, proprioseptif ve vestibüler değerlendirmelerini objektif verilere dönüştüren bir testtir. Amor-Dorado ve ark. yaptığı çalışmada, 60 psoriatik artrit hastalarına uygulanan KDP testinin sonuçları incelendi. Bu analizde, hastaların %23.3'ünde (14 hasta) anormal sonuçlar tespit edildi [115]. Ayrıca 37 hastadan oluşan multiple skleroza sekonder raynaud fenomeni olan bir gruba yapılan KDP sonucu, 9 hastada anormal sonuçlar görüldü. Bu hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi [116]. Conti G ve ark. Fabry hastalara yaptığı çalışmada Sekiz hastaya KDP yapıldı ve 1 hasta anormaldi [99]. Çalışmamızda HAE hasta grubunda kontrol grubuna göre KDP parametreleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi. Bunun sebebi HAE, iç kulakta ve vestibüler sistemde inflamatuvar süreçlere neden olabilir ve bu durum denge kontrolünde sorunlara yol açabilir. Ek olarak, HAE hastalarında görme veya diğer duyuşal sistemlerde bozukluklar olabilir ve bu da denge sağlamak için gereken görsel ve somatosensoriyel geri bildirimde bozulmalara yol açabilir. Anjiödem atakları sırasında vücutta ödem ve ağrı oluşabilir, bu da dengenin bozulmasına neden olabilir.

Vertigo ve denge problemlerinin bir bireyin günlük yaşamı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılan Baş Dönmesi Engellilik Envanteri, baş dönmesi ve denge sorunları olan hastaların yaşadığı fiziksel, duygusal ve işlevsel etkileri belirlemede kullanılan bir ankettir [117]. Yaygın olarak BEE vestibüler etkilenmenin subjektif değerlendirilmesinde kullanılan valide edilmiş bir envanterdir. 2013 yılında reshef ve ark. 40 hastaya Yaptıkları anket çalışmasında HAE hastalarında

yaklaşık %4'ü şikayetleri baş dönmesi ile başladığını gördüler [2]. Tod ve ark. 2019'da yayınladıkları vaka raporunda, tekrarlayan baş dönmesi şikayetiyle başvuran bir hastayı incelediler. Bu hastada, baş dönmesi krizlerinden sonra ellerinde ödem oluşmaya başladı ve bu belirtilerin HAE'e bağlı olduğunu belirlediler ve HAE'in tekrarlayan baş dönmesine neden olabileceğini öne sürdüler [118]. Çalışmamızda 7 hastanın anjioödem atağıyla birlikte baş dönmesi başladığını ve atağın boyunca devam ettiğini tespit ettik. Hastalarda yalnızca objektif testlerle belirlenen baş dönmesi bulunmamaktadır; aynı zamanda hastalar, subjektif olarak baş dönmesi hissettiklerini ve bu durumun günlük yaşamlarını etkileyebilecek potansiyele sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bulgular, objektif testleri destekler niteliktedir.

Mevcut çalışmamızın güçlü yanları mevcuttur. Bunlar arasında nadir görülen HAE ile ilgili yapılmış olması yatar ki, birçok allerji immünoloji kliniğine yeterli sayıya ulaşamaz iken biz takipli 20 hasta üzerinde gerçekleştirdik. Ayrıca bu hasta grubunda ilk defa literatürde odyolojik değerlendirmeye ek olarak tüm vestibüler bataryaları uygulandı. Buna karşın çalışmamızın limitasyonları ve geliştirilmesi gereken tarafları vardır. Bu araştırma bazı sınırlamalar taşımaktadır. İlk olarak, örneklem büyüklüğümüz küçük olması (20 hasta), sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Tüm hastaların atakta oldukları dönemde test yapamamış olmamız önemli bir kısıtlamadır. Atak dönemlerinde veri toplayabilmek, daha kapsamlı ve doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi. Ayrıca literatürde konuya dair çalışma bulunmamaktadır, bu da sonuçlarımızı mevcut literatürle kıyaslama imkanımızı sınırlamaktadır. Daha fazla çalışma ile desteklenmiş bir literatür, bulgularımızın daha sağlam bir temele oturmasına yardımcı olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİ:

HAE nadir görülen OD geçişli genetik bir hastalıktır. Bu çalışmamız, HAE hastalarının odyo-vestibüler sistemin değerlendirilmesini gerçekleştiren literatürdeki ilk çalışmadır. HAE hastalarının odyo-vestibüler sistemlerinin etkilendiği objektif ve subjektif değerlendirmelerle ortaya konmuştur. Bu hasta grubu baş dönmesi şikayetleri ile kliniklere başvurabileceği ve ilk tanı anında dahi olabileceği bilinmelidir. Ek olarak bu hastalara yönelik spesifik vestibüler rehabilitasyon programları uygulanabilir ve hastaların vestibüler fonksiyonları düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Reshef, A., M. Kidon, and I. Leibovich, *The story of angioedema: from Quincke to bradykinin*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016. **51**: p. 121-139.
2. Reshef, A., M.J. Prematta, and T.J. Craig. *Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2013.
3. Busse, P.J. and S.C. Christiansen, *Hereditary Angioedema*. N Engl J Med, 2020. **382**(12): p. 1136-1148.
4. Prada, A.E., K. Zahedi, and A.E. Davis III, *Regulation of C1 inhibitor synthesis*. Immunobiology, 1998. **199**(2): p. 377-388.
5. Lumry, W.R. and R.A. Settipane. *Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
6. deShazo, R.D. and M.M. Frank, *Genius at work: Osler's 1888 article on hereditary angioedema*. The American journal of the medical sciences, 2010. **339**(2): p. 179- 181.
7. Landerman, N.S., *Hereditary angioneurotic edema: I. Case reports and review of the literature*. Journal of Allergy, 1962. **33**(4): p. 316-329.
8. Rosen, F.S., et al., *Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants*. Science, 1965. **148**(3672): p. 957-958.
9. Fields, T., B. Ghebrehiwet, and A.P. Kaplan, *Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1983. **72**(1): p. 54-60.
10. Maurer, M., et al., *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*. World Allergy Organization Journal, 2022. **15**(3): p. 100627.
11. Bouillet, L., et al., *Disease expression in women with hereditary angioedema*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(5): p. 484. e1-484. e4.
12. Aygören-Pürsün, E., et al., *Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies*. Orphanet journal of rare diseases, 2018. **13**(1): p. 1-9.
13. Caccia, S., et al., *Intermittent C1-inhibitor deficiency associated with recessive inheritance: functional and structural insight*. Scientific RepoRts, 2018. **8**(1): p. 977.
14. Ghannam, A., et al., *C1 Inhibitor as a glycoprotein: The influence of polysaccharides on its function and autoantibody target*. Molecular Immunology, 2016. **71**: p. 161- 165.
15. Kaplan, A.P., *Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy*. Journal of allergy and clinical immunology, 2010. **126**(5): p. 918-925.
16. Farsetti, A., et al., *Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression*. Endocrinology, 1995. **136**(11): p. 5076-5083.
17. La Bonte, L.R., et al., *Mannose-binding lectin-associated serine protease-1 is a significant contributor to coagulation in a murine model of occlusive thrombosis*. The Journal of Immunology, 2012. **188**(2): p. 885-891.

18. de Maat, S., et al., *Blood clotting and the pathogenesis of types I and II hereditary angioedema*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2021. **60**(3): p. 348-356.
19. Levi, M., D.M. Cohn, and S. Zeerleder, *Hereditary angioedema: linking complement regulation to the coagulation system*. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2019. **3**(1): p. e12175.
20. Busse, P.J., et al., *US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2021. **9**(1): p. 132-150. e3.
21. Patel, G. and J.A. Pongracic. *Hereditary and acquired angioedema*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2019.
22. Longhurst, H.J. and K. Bork, *Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment*. British Journal of Hospital Medicine, 2019. **80**(7): p. 391-398.
23. Christiansen, S.C., et al., *Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity*. Clinical pediatrics, 2016. **55**(10): p. 935-942.
24. Caballero, T., et al., *Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2016. **26**(6): p. 383-386.
25. Craig, T. *Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
26. Mansi, M., et al., *Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients*. Journal of Internal Medicine, 2015. **277**(5): p. 585-593.
27. Weis, M., *Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management*. Postgraduate medicine, 2009. **121**(6): p. 113-120.
28. Bowen, T., et al., *2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2010. **6**: p. 1-13.
29. Banerji, A. *Hereditary angioedema: classification, pathogenesis, and diagnosis*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2011.
30. Farkas, H., et al., *"Nuts and bolts" of laboratory evaluation of angioedema*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016. **51**: p. 140-151.
31. Gompels, M., et al., *A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency*. Journal of clinical pathology, 2002. **55**(2): p. 145-147.
32. Bork, K., et al., *Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course*. The American journal of medicine, 2006. **119**(3): p. 267-274.
33. Lumry, W., et al., *Advances in hereditary angioedema: the prevention of angioedema attacks with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy*. Journal of Infusion Nursing, 2020. **43**(3): p. 134.
34. Craig, T.J., et al., *Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009. **124**(4): p. 801-808.
35. Wirth, K.J., H. Heitsch, and B.A. Schöikens, *Kinin receptor antagonists: unique probes in basic and clinical research*. Canadian journal of physiology and pharmacology, 1995. **73**(7): p. 797-804.

36. Farkas, H. and K.V. Köhalmi, *Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years*. Expert Review of Clinical Immunology, 2018. 14(6): p. 447-460.
37. Schneider, L., et al., *Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor*. Journal of allergy and clinical immunology, 2007. 120(2): p. 416-422.
38. Christiansen, S.C. and B.L. Zuraw. *Hereditary angioedema: On-demand treatment of angioedema attacks*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
39. Aygören-Pürsün, E., et al., *Preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: interim efficacy and safety phase 3 findings*. International Archives of Allergy and Immunology, 2017. 173(2): p. 114-119.
40. Zuraw, B. and H. Farkas, *Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis*. A: UpToDate, Post TW,(Ed), UpToDate, Waltham, MA (US), 2020.
41. Longhurst, H., et al., *Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor*. New England journal of medicine, 2017. 376(12): p. 1131-1140.
42. Banerji, A., et al., *Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study*. Allergy, 2022. 77(3): p. 979-990.
43. Banerji, A., et al., *Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial*. Jama, 2018. 320(20): p. 2108-2121.
44. Johnston, D.T., et al., *Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study*. Clinical & Experimental Allergy, 2021. 51(10): p. 1391-1395.
45. Powell, J., C. Piszczatoski, and E. Rubido, *Orladeyo (Berotralstat): A Novel Oral Therapy for the Prevention of Hereditary Angioedema*. Annals of Pharmacotherapy, 2022. 56(4): p. 488-493.
46. Aygören-Pürsün, E., et al., *Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema*. New England Journal of Medicine, 2018. 379(4): p. 352- 362.
47. Gompels, M., R. Lock, and A. Group), *C1 inhibitor deficiency: diagnosis*. Clinical and experimental dermatology, 2005. 30(4): p. 460-462.
48. Manning, M.E. and J.M. Kashkin. *Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: review of phase II and III studies*. in *Allergy and Asthma Proceedings*. 2021. OceanSide Publications, Inc.
49. Bork, K., A. Bygum, and J. Hardt, *Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. 100(2): p. 153-161.
50. Craig, T.J. *Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2008.
51. Bork, K. and V. Schneiders, *Danzol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema*. Journal of hepatology, 2002. 36(5): p. 707-709.
52. Duckert, L., *Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear, and middle ear*. Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 1998: p. 2533-47.
53. Glasscock, M.E. and A.J. Gulya, *Glasscock-Shambaugh surgery of the ear*. Vol. 1. 2003: PMPH-USA.

54. Belgin, E., *Odyolojik Değerlendirme (21. bölüm) "Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi" Kitabı*, Editör: Prof. Dr. Muharrem Gerçeker, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2014.
55. Gulya, A.J., *Anatomy of the temporal bone with surgical implications*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 1995. **112**(5): p. P165-P165.
56. Koç, C., *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi*. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
57. Önerci, M. and T.M. Önerci, *Ear Anatomy*. Diagnosis in Otorhinolaryngology, 2010: p. 2-7.
58. Mansour, S., et al., *Comprehensive and clinical anatomy of the middle ear*. 2019: Springer.
59. Akyıldız, N., *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
- 86.
60. Erşahan, A.A., *Pediyatrik popülasyonda koklear implant cerrahisinin uzun dönem vestibüler sisteme etkisinin değerlendirilmesi*. 2021.
61. Gray, H., *Anatomy of the human body*. Vol. 8. 1878: Lea & Febiger.
62. Belgin, E., *Periferik işitme sisteminin anatomi ve fizyolojisi*. Temel odyoloji, 2015. **1**: p. 27-39.
63. 1, A.A.S., *Maximum permissible ambient noise levels for audiometric test rooms*. 1999, American National Standards Institute Washington, USA.
64. Gelfand, S.A. and L. Calandruccio, *Essentials of audiology*. (No Title), 2009.
65. Jerger, J., *Clinical experience with impedance audiometry*. Archives of otolaryngology, 1970. **92**(4): p. 311-324.
66. Çelik, O. and Ş. MB, *Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme*. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık İstanbul, 2002: p. 1-29.
67. Yılmaz, I., et al., *Effects of Various Densities of Middle Ear Fluids on Acoustic Immittance: Experimental Study*. Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery, 2008. **37**(1).
68. Cummings, C., et al., *Cummings otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi*. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi, 2007.
69. Murofushi, T. and K. Kaga, *Vestibular evoked myogenic potential: its basics and clinical applications*. 2009: Springer Science & Business Media.
70. Daroff, R.B., et al., *Neurology in clinical practice*. 2012: Elsevier Health Sciences.
71. Welgampola, M. and J. Colebatch, *Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age*. Clinical Neurophysiology, 2001. **112**(11): p. 1971-1979.
72. Highstein, S.M. and G.R. Holstein, *The anatomy of the vestibular nuclei*. Progress in brain research, 2006. **151**: p. 157-203.
73. Attyé, A., et al., *In vivo imaging of saccular hydrops in humans reflects sensorineural hearing loss rather than Meniere's disease symptoms*. European radiology, 2018. **28**: p. 2916-2922.
74. Chole, R.A. and M. McKenna, *Pathophysiology of otosclerosis*. Otolology & neurotology, 2001. **22**(2): p. 249-257.
75. Jeong, S.-H., H.-J. Kim, and J.-S. Kim. *Vestibular neuritis*. in *Seminars in neurology*. 2013. Thieme Medical Publishers.
76. Sarna, B., et al., *Perilymphatic fistula: a review of classification, etiology, diagnosis, and treatment*. Frontiers in neurology, 2020. **11**: p. 1046.

77. Boğaz, K.B., *Editörler; Kiroğlu M, Yiğit Ö, Keleş E, Kara CO, Alkan Z.* İstanbul: Logos yayıncılık, 2018.
78. İmplantı, B.Y.İ.B.S., *Önerci M, Güneri EA editör.* Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi-Nörootoloji. 1: p. 692-4.
79. Janky, K.L. and A.I. Rodriguez. *Quantitative vestibular function testing in the pediatric population.* in *Seminars in hearing.* 2018. Thieme Medical Publishers.
80. MacDougall, H., et al., *The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy.* Neurology, 2009. 73(14): p. 1134-1141.
81. McGarvie, L.A., et al., *The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function—age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects.* Frontiers in neurology, 2015. 6: p. 154.
82. Welgampola, M.S., R.L. Taylor, and G.M. Halmagyi, *Video head impulse testing.* Vestibular Disorders, 2019. 82: p. 56-66.
83. Mutaf, M., *Fabry hastalarında vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesi.* 2021.
84. Shepard, N.T. and S.A. Telian, *Programmatic vestibular rehabilitation.* Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1995. 112(1): p. 173-182.
85. Şahin, E., et al., *The value of vestibular rehabilitation in patients with bilateral vestibular dysfunction.* The Journal of International Advanced Otolaryngology, 2017. 13(3): p. 385-389.
86. Karapolat, H., et al., *Reliability, Validity and sensitivity to change of Turkish Dizziness Handicap Inventory (DHI) in patients with unilateral peripheral vestibular disease.* International Advanced Otolaryngology, 2009. 5(2): p. 237-245.
87. Ferrara, A.L., et al., *Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators?* International Immunopharmacology, 2020. 78: p. 106079.
88. Kajdácsi, E., et al., *Novel vasoregulatory aspects of hereditary angioedema: the role of arginine vasopressin, adrenomedullin and endothelin-1.* Journal of clinical immunology, 2016. 36: p. 160-170.
89. Karabulut, H., et al., *Investigation of Hearing and Outer Hair Cell Function of Cochlea in Patients with Psoriasis.* Journal of International Advanced Otolaryngology, 2010. 6(2).
90. McCabe, B.F., *Autoimmune sensorineural hearing loss.* Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 2007. 116(12).
91. Güvenç, S.C., et al., *Assesment of hearing loss in patients with psoriasis.* 2012.
92. Aydın, E., et al., *Evaluation of hearing with audiometry and transient evoked otoacoustic emission in patients with mild and moderate psoriasis.* Gülhane Tıp Dergisi, 2015. 57(2): p. 98.
93. Yen, Y.-C., et al., *Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with psoriasis: a retrospective cohort study.* American journal of clinical dermatology, 2015. 16: p. 213-220.
94. Erbek, S.S., et al., *Cochleovestibular dysfunction in ankylosing spondylitis.* Audiology and Neurotology, 2006. 11(5): p. 294-300.
95. Belkahia, A., B. Ayed, and M. Hamza. *Auditory and vestibular lesions in Behcet's disease.* in *Annales D'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris.* 1982.
96. Andreoli, C. and M. Savastano, *AUDIOLOGIC PATHOLOGY IN BEHÇLET SYNDROME.* Otolaryngology & Neurotology, 1989. 10(6): p. 466-467.
97. Gemignani, G., et al., *Hearing and vestibular disturbances in Behçet's syndrome.* Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 1991. 100(6): p. 459-463.

98. *Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behçet's disease.* Br J Rheumatol, 1992. **31**(5): p. 299-308.
99. Conti, G. and B. Sergi, *Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females.* Acta Paediatr Suppl, 2003. **92**(443): p. 33-7; discussion 27.
100. Palla, A., U. Widmer, and D. Straumann, *Head impulse testing in Fabry disease vestibular function in male and female patients.* Acta Pædiatrica, 2003. **92**: p. 38-42.
101. Eyermann, C., et al., *Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation.* European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 2019. **136**(4): p. 273-279.
102. Bilgeç, M.D., et al., *Evaluation of the vestibulocochlear system in patients with pseudoexfoliation syndrome.* Turkish journal of ophthalmology, 2021. **51**(3): p. 156.
103. Mezzalana, R., et al., *Sensitivity of caloric test and video head impulse as screening test for chronic vestibular complaints.* Clinics, 2017. **72**: p. 469-473.
104. Leng, Y. and B. Liu, *Dissociation of caloric and video head impulse tests in patients with delayed endolymphatic hydrops.* Frontiers in Neurology, 2020. **11**: p. 533268.
105. Ibraheem, O.A., M. Ramadan Hassaan, and M.M. Mousa, *Vestibular profile of type 1 versus type 2 chronic diabetes mellitus.* Hearing, Balance and Communication, 2017. **15**(3): p. 133-144.
106. Magnan, J., et al., *European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease.* The journal of international advanced otology, 2018. **14**(2): p. 317.
107. Gm, H., *A clinical sign of canal paresis.* Arch Neurol, 1988. **45**: p. 737-739.
108. Guan, Q., et al., *Video head impulse test for early diagnosis of vestibular neuritis among acute vertigo.* Canadian Journal of Neurological Sciences, 2017. **44**(5): p. 556-561.
109. Ulusoy, B., et al., *Effects of primary Sjögren's syndrome on hearing and vestibular systems.* The Journal of Laryngology & Otology, 2022. **136**(12): p. 1254-1258.
110. MacDougall, H.G. and I.S. Curthoys, *Plasticity during vestibular compensation: the role of saccades.* Frontiers in neurology, 2012. **3**: p. 21.
111. Weber, K., et al., *Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades.* Neurology, 2008. **70**(6): p. 454-463.
112. Batuecas-Caletrio, A., et al., *The map of dizziness in vestibular schwannoma.* The Laryngoscope, 2015. **125**(12): p. 2784-2789.
113. Eravcı, F.C., et al., *The relationship of vestibulo-ocular reflex with self-reported dizziness handicap in patients with vestibular deafferentation.* Ear, Nose & Throat Journal, 2021. **100**(6): p. NP299-NP307.
114. Omar, M., et al., *Does postural instability in type 2 diabetes relate to vestibular function?* Indian Journal of Otology, 2018. **24**(3): p. 172-178.
115. Amor-Dorado, J.C., et al., *Investigations into audiovestibular manifestations in patients with psoriatic arthritis.* The Journal of

- Rheumatology, 2014. **41**(10): p. 2018-2026.
116. Amor-Dorado, J.C., et al., *Audiovestibular Manifestations in Patients with Primary Raynaud's Phenomenon and Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis*. Journal of clinical medicine, 2023. **12**(9): p. 3232.
 117. Jacobson, G.P. and C.W. Newman, *The development of the dizziness handicap inventory*. Archives of otolaryngology–head & neck surgery, 1990. **116**(4): p. 424- 427.
 118. Ando, T., et al., *Hereditary angioedema type 1 with recurrent dizziness*. Internal Medicine, 2019. **58**(13): p. 1961-1963.

8. EKLER

Ek-1

Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (BEE)

	Evet	Bazen	Hayır
1) Yukarı bakmak sorununuzu arttırıyor mu?			
2) Yakınmanız nedeniyle moral bozukluğu hisseder misiniz?			
3) Yakınmanız nedeniyle iş veya eğlence için yolculuklarınız kısıtlanır mı?			
4) Süpermarketin kolidorunda yürürken yakınmanız artar mı?			
5) Yakınmanız nedeniyle yataktan kalkmakta zorlanır mısınız?			
6) Yakınmanız yemeğe çıkmak, sinema, dansa veya partiye gitmek gibi sosyal aktivitelere katılmanızı belirgin kısıtlar mı?			
7) Yakınmanız nedeniyle okumakta zorlanır mısınız?			
8) Yerleri süpürme, bulaşıkları yerleştirme gibi ev işleri ve spor, dans gibi çaba aktiviteleri yapmak yakınmalarınızı arttırır mı?			
9) Yakınmanız nedeniyle yanınızda birisi olmadan evden dışarı çıkmaya korkar mısınız?			
10) Yakınmanız nedeniyle başkalarının önünde utanç duyuyor musunuz?			
11) Başınızın ani hareketleri yakınmanızı arttırır mı?			
12) Yakınmanız nedeniyle yüksek yerlerde bulunmaktan kaçınır mısınız?			
13) Yatak içerisinde dönmek yakınmanızı arttırır mı?			
14) Yakınmanız nedeniyle yorucu ev veya bahçe işlerini yapmak sizin için zor mu?			
15) Yakınmanız nedeniyle insanların sizin sarhoş olduğunuzu düşünmesinden korkuyor musunuz?			
16) Yakınmanız nedeniyle kendi başınıza yürümek zor mu?			
17) Kaldırımda yürümek yakınmanızı arttırır mı?			
18) Yakınmanız nedeniyle dikkatinizi toplamak zor mu?			

19) Yakınmanız nedeniyle karanlıkta evinizin etrafında yürümek zor mu?			
20) Yakınmanız nedeniyle evde tek başına kalmaktan korkuyor musunuz?			
21) Yakınmanız nedeniyle kendinizi engelli hisseder misiniz?			
22) Yakınmanız aile üyelerinizle veya arkadaşlarınızla ilişkinizde sıkıntı oluşturuyor mu ?			
23) Yakınmanız nedeniyle depresyonda mısınız ?			
24) Yakınmanız iş veya ev sorumluluklarınızı engeller mi?			
25) Öne eğilmek yakınmanızı arttırır mı?			

(Evet: 4 puan, Bazen: 2 puan, Hayır: 0 puan)

Toplam Puan: (0-

100)

Emosyonel ile ilgili (soru No:2, 9, 10, 15, 18, 20, 21, 22, 23)

puan: (0-36)

Fonksiyonellik ile ilgili (soru No:3, 5, 6, 7, 12, 14, 16, 19, 24)

puan: (0-36)

Fiziksellik ile ilgili (soru No:1, 4, 8, 11, 13, 17, 25)

puan: (0-28)