

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM (HAÖ) HASTA GRUBUNDA AĞRININ
KARAKTERİSTİĞİNİN BELİRLENMESİ VE HAÖ ATAK TEDAVİ SIKLIĞINA
ETKİSİ

DR. CENGİZHAN DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ŞEVKET ASLAN

KONYA 2024

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM (HAÖ) HASTA GRUBUNDA AĞRININ
KARAKTERİSTİĞİNİN BELİRLENMESİ VE HAÖ ATAK TEDAVİ SIKLIĞINA
ETKİSİ

DR. CENGİZHAN DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ŞEVKET ASLAN

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve tecrübesini paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Şevket ARSLAN' a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlarken desteklerini her daim yanında hissettiğim, her konuda yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye ve Doç. Dr. Fatih ÇÖLKESEN'e, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı yandal uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve sekreterimiz Nadire KARACA'ya,

Asistanlığa başladığımdan beri yanı başımda bir abi ve kardeş figürü ile boy gösteren, dert ortağım, değerli abim Uzm Dr Fethi YÖNET'e,

Berber yürüttüğümüz başasistanlık görevinde ve tezim için veri toplama aşamasındaki yardımları için Dr Emine BÜYÜKBOZ'a,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan keyif aldığım, bana mesleki ve hayat görüşü katan değerli uzman, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Hereditör Anjiyoödem (HAÖ) Hasta Grubunda Ağrının Karakteristiğinin Belirlenmesi ve HAÖ Atak Tedavi Sıklığına Etkisi

Dr. Cengizhan DOĞAN, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Hereditör anjiyoödem, oldukça nadir gözlenen, bradikinin mediyatörünün sebep olduğu ataklarla giden kalıtsal ve tedavi edilmediği takdirde mortal seyreden bir hastalıktır. HAÖ tanılı hasta grubunda atak öncesi prodromal dönemde başlayan ve atak sırasında da devam eden subkutan dokudaki anjiyoödemle ilişkilendirilebilecek ağrı durumunun tespit edilerek, hissedilen ağrı tipinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Ağrı tipinin atak sıklığına ve bununla birlikte hereditör anjiyoödem atak tedavisine etkisi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine başvuran 41 HAÖ'lü olgu dahil edilmiştir. Hastalardan ağrı şiddeti, ağrı sıklığı, nöropatik ağrı varlığı, hayat kalitesi, depresyon durumu gibi pariteler için kısa ağrı envanteri, Beck depresyon ölçeği, kısa form-36, LANSS ve S-LANSS anketlerinin doldurulması istenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 16(39.0%)'sı erkek ve 25(61.0%)'i kadın hastadır. Tip 1 HAÖ hastaların sayısı 24(58.5%), Tip 2 HAÖ hastaların sayısı 17(41.5%)'dir. Hastaların yaş ortalaması 40,29±12,56 yıldır. Çalışmaya katılan 41 kişinin Beck Depresyon ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması 14,97±8,62 dir. En düşük puan 2 ve en yüksek puan 34 olarak tespit edilmiştir. Puanlara ait medyan değeri 13,0'tür. Ölçek puanlarına göre hastaların 13(31.7%)'ü Minimal, 16(39.0%)'sı Hafif , 9(22.0%)'u Orta ve 3(7.3%)'ü Şiddetli depresyon sınıfında yer almıştır. SF-36 ölçeği alt boyutları Tip 1 ve Tip 2 HAÖ'ye göre değişimleri incelendiğinde Fonksiyon alt boyutunun ortalama değerinin Tip 2'de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fonksiyon alt boyutu bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastalar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.018). Tip 2 hastaların ortalama ağrı değeri Tip 1 hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ağrı alt boyutu bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.047). yine aynı ölçeğin alt boyut analizleri, Türk popülasyonu için hazırlanan norm değerler ile karşılaştırıldığında erkeklerde 8 parametrenin 7'sinde, kadınlarda 8 parametrenin tamamında daha düşük bulunmuştur, bu değerler istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.002). 4 hastamızda nöropatik ağrı saptanmıştır, 2 hastamızda ağrı tedavisi sonrasında atakların sayısının azaldığı, bir hastamızda ilk ay atak sayısının azaldığı ancak sonraki aylarda eski düzenine döndüğü saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda hereditör anjiyoödemli hasta grubunda atak sırasında hastaların hissettiği ağrının karakteristiği araştırılmış olup nöropatik ağrı ve hayat kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. HAÖ hastalarının muayenelerinde nöropatik ağrı açısından değerlendirilip tedaviye başlanması hastaların hayat kalitesinde artma ve atak sıklığında azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür. HAÖ hasta grubunda ağrı perspektifinin değerlendirilmesi rutin vizitlerin bir parçası olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hereditör anjiyoödem, ağrı, nöropatik ağrı, hayat kalitesi, depresyon

ABSTRACT

Determination of Pain Characteristics in Patients with Hereditary Angioedema (HAE) and Its Impact on the Frequency of HAE Attack Treatment

Dr. Cengizhan DOĞAN, Specialist Thesis, KONYA, 2025

Objective: Hereditary angioedema (HAE) is a rare, life-threatening disorder characterized by attacks mediated by bradykinin. This study aims to determine the type of pain associated with subcutaneous angioedema that begins in the prodromal phase and continues during the attack in a group of patients diagnosed with HAE. Additionally, the study seeks to assess the influence of pain type on the frequency of attacks, the subsequent treatment of HAE attacks, and the impact on patients' quality of life.

Method: A total of 41 HAE patients who presented to the Adult Immunology and Allergy Diseases outpatient clinic at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine were included in this study. Patients were asked to complete questionnaires, including the Short Pain Inventory, Beck Depression Inventory, Short Form-36, and LANSS and S-LANSS scales, to evaluate parameters such as pain intensity, pain frequency, presence of neuropathic pain, quality of life, and depression levels.

Results: The study included 41 patients, 16 (39.0%) males and 25 (61.0%) females. The number of patients with Type 1 HAE was 24 (58.5%), while 17 (41.5%) had Type 2 HAE. The mean age of the patients was 40.29 ± 12.56 years. The mean score on the Beck Depression Inventory for all participants was 14.97 ± 8.62 , with the lowest score being 2 and the highest 34. The median score was 13.0. Based on the scale scores, 13 (31.7%) patients were categorized as having minimal depression, 16 (39.0%) with mild depression, 9 (22.0%) with moderate depression, and 3 (7.3%) with severe depression. When examining the sub-dimensions of the SF-36 scale according to Type 1 and Type 2 HAE, the functional sub-dimension score was found to be higher in Type 2 patients. This difference between Type 1 and Type 2 patients in terms of function was statistically significant ($p=0.018$). The average pain score for Type 2 patients was significantly higher than that for Type 1 patients ($p=0.047$). Furthermore, when comparing the sub-dimension analyses of the same scale with the normative values for the Turkish population, lower values were found for 7 out of 8 parameters in males and all 8 parameters in females, which were statistically significant ($p=0.002$). Neuropathic pain was detected in 4 patients. After pain treatment, the number of attacks decreased in 2 patients, while one patient experienced a reduction in attacks during the first month, though the frequency returned to baseline in subsequent months.

Conclusion: In this study, the characteristics of pain experienced by patients with hereditary angioedema (HAE) during attacks were investigated, focusing on the relationship between neuropathic pain and quality of life. It was observed that evaluating HAE patients for neuropathic pain during regular examinations and initiating appropriate treatment were associated with improved quality of life and reduced attack frequency. Therefore, assessing the pain perspective in HAE patients should be an integral part of routine visits.

Keywords: hereditary angioedema, pain, neuropathic pain, quality of life, depression

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Herediter Anjiyoödem.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve genetiği.....	4
2.1.3. Patogenez ve sınıflaması.....	4
2.1.3.1. Plazma kontakt sistemi ve C1-esteraz inhibitörü.....	5
2.1.3.2. Sınıflama.....	7
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.5. Tanı ve laboratuvar.....	9
2.1.6. Ayırıcı tanı.....	9
2.1.7. Tedavi.....	10
2.1.7.1. Atak tedavisine yaklaşım.....	11
2.1.7.1.1. C1-esteraz inhibitör(C1-İNH) konsantreleri.....	11
2.1.7.1.2. Bradikinin reseptör antagonisti (icatibant).....	12
2.1.7.1.3. Kallikrein inhibitörü (ekallantid).....	12
2.1.7.1.4. Taze donmuş plaza.....	13
2.1.7.1.5. Atakta etkisiz tedaviler.....	13
2.1.7.2. Kısa süreli profilaksi (KSP).....	13
2.1.7.3. Uzun süreli profilaksi (USP).....	14

2.2. Ağrı	16
2.2.1. Ağrı Tanımı ve tipleri	16
2.2.1.1. Zamansal (süreye bağlı) ağrılar	17
2.2.1.2. Mekanizmaya göre (fiziopatolojik) ağrılar	17
2.2.2. Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları	18
2.2.3. Klinik özellikler ve tanı	20
2.2.4. Nöropatik ağrıda tedavi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi	22
3.2. Verilerin İstatiksel Analizi	23
3.3. Çıkar çatışması	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
6. KAYNAKLAR	46
7. EKLER	57
7.1. Ek-1 Onam formu	57
7.2. Ek-2 Kısa ağrı envanteri	58
7.3. Ek-3 Beck depresyon ölçeği	62
7.4. Ek-4 LANSS ölçeği	63
7.5. Ek-5 S-LANSS ölçeği	64
7.6. Ek-6 Kısa form 36 (SF-36)	65

KISALTMALAR

ACEİ / ACE İNH	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AMP	: Adenozin monofosfat
ANGPT	: Anjiyopoetin geni
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
BDNF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BDS	: Beck depresyon skalası
BK	: Bradikinin
B1 / B1R	: Bradikinin-1 reseptörü
B2 / B2R	: Bradikinin-2 reseptörü
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C1-İNH	: C1 esteraz inhibitörü
DM	: Diabetes mellitus
DN4	: Douleur neuropathique 4 ölçeği
EAÖ	: Edinilmiş anjiyoödem
FXII	: Faktör 12
GMP	: Guanilat monofosfat
HAÖ / HAE	: Herediter anjiyoödem
HS3ST6	: Heparin sülfat-3-O-sülfotransferaz 6 geni
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği
IL	: İnterlökin
IU/kg	: Uluslararası birim/kilogram
IV	: İntravenöz
KNG1	: Kininojen geni
KSP	: Kısa süreli profilaksi
LANSS	: Leeds Assessment Of Neuropathic Symptoms And Sign ölçeği
MASP	: Mannan bağlayıcı lektin serin proteaz geni
mg/mL	: miligram/mililitre
MYOF	: Miyoferlin geni
NGF	: Nöral büyüme faktörü
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
NPQ	: Neuropathic Pain Questionnaire ölçeği
PK	: Plazma kallikrein
PLG	: Plazminojen geni
S-LANSS	: Self-Leeds Assessment Of Neuropathic Symptoms And Sign ölçeği
SERPİNG	: Serin proteaz inhibitör geni
SF-36	: Short Form (Kısa Form)-36

SNRI	:	Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörleri
SSRI	:	Seçici Serotonin geri alım İnhibitörleri
t-PA	:	Doku plazminojen aktivatörü
TDP	:	Taze donmuş plazma
TENS	:	Transkutanöz Elektriksek Sinir Stimülasyonu
TNF	:	Tümör nekroz faktörü
USP	:	Uzun süreli profilaksi
YMAK	:	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

TABLÖLAR

TABLO 1: MAST HÜCRELİ VE BRADİKİNİN İLİŞKİLİ ANJİYOÖDEM KARŞILAŞTIRMASI ^{40,41}	10
TABLO 2: NÖROPATİK AĞRI, NEGATİF VE POZİTİF SEMPTOMLAR	21
TABLO 3: HASTALARIN GENEL DEĞERLENDİRME ÖZELLİKLERİNE AİT GÖZLEM SAYILARI, N (%)	24
TABLO 4: KOMORBİD HASTALIKLAR VE KULLANDIKLARI İLAÇLAR	25
TABLO 5: ALGOLOJİYE YÖNLENDİRİLME DURUMU	25
TABLO 6: LANSS DEĞERLERİNE AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	26
TABLO 7: HASTALIK TİPLERİNE GÖRE TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	26
TABLO 8: KISA AĞRI ENVANTERİ ÖLÇEK SONUÇLARI	27
TABLO 9: KISA AĞRI ENVANTERİ AĞRI KARAKTERİSTİĞİ VERİLERİ	28
TABLO 10: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ SONUÇLARI	30
TABLO 11: SF 36 ÖLÇEĞİNE AİT GÖZLEM DEĞERLERİ	31
TABLO 12: SF 36 ALT BOYUTLAR AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER VE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI	35
TABLO 13: SF 36 ÖLÇEĞİNİN ALT BOYUTLARININ NORM DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI	37
TABLO 14:ALGOLOJİ BÖLÜMÜNE YÖNLENDİRİLEN HASTALARIN GÖZLEM VERİLERİ	37
TABLO 15: KISA AĞRI ENVANTERİ ÖLÇEĞİNİN TEDAVİ ÖNCESİ-SONRASI DEĞERLERİ	38
TABLO 16: BECK DEPRESYON VE SF 36 ÖLÇEĞİ ALT BOYUTLARININ TEDAVİ ÖNCESİ-SONRASI DEĞERLERİ	39

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: PLAZMA KONTAKT SİSTEMİ VE BRADİKİNİN ²⁴	5
ŞEKİL 2: C1 ESTERAZ İNHİBİTÖRÜ NORMAL FONKSİYONLARI ²	6
ŞEKİL 3: BRADİKİNİN RESEPTÖRLERİ ²⁷	7
ŞEKİL 4: FAKTÖR 12, C1-İNH VE FİBRİNLİTİK SİSTEM İLİŞKİSİ ⁵	7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) otozomal dominant bir genetik geçişe sahip olup hastalık prevalansının yaklaşık 1:50.000 ile 1:100.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Anjiyoödem gelişiminde vasküler geçirgenliğin artmasına ve ardından doku şişmesine yol açan mediatör güçlü bir vazodilatör olarak işlev gören bradikininidir. C1-esteraz inhibitör (C1-INH) fonksiyonunda eksiklik ya da yetersizlik ortamda bradikininin birikimine sebep olur. Klinik olarak HAÖ, solunum ve gastrointestinal yolların yanı sıra derinin subkütan ve submukozal dokularının geçici asimetrik şişmesi ile kendini gösterir ve bu anjiyoödem durumu HAÖ atağı olarak adlandırılır, eğer tedavi edilmezse bir atak durumu en az 72 saat devam eder. Solunum yollarındaki ataklar hipoksiye bağlı ölümlerle sonuçlanabilir^{1,2}.

Atakların başlayacağı, hastalar tarafından prodromal belirtilerle hissedilmektedir. Prodrom sırasında etkilenen bölgelerde hastalar tarafından geçici şişlikler, uyuşma, karıncalanma ve ağrı hissi olduğu bildirilmektedir. Bu durum bir nevi karıncalanma, elektriklenme-şok hissi, yanma, kaşınma, batma, ağırlı soğuk hissi gibi klinik belirtiler gösteren ağrı tiplerinden nöropatik ağrıyı akla getirmektedir^{1,3}.

HAÖ'de atakların sıklığı ve görülen klinik komplikasyonlar kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Tedavide ataklardan hemen önce prodromal dönemde ya da atak sırasında, plazmadan temin edilen rekombinant C1-esteraz inhibitörü ya da bradikinin reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. C1-esteraz inhibitörü intravenöz yoldan, bradikinin reseptör antagonistleri ise subkutan olarak uygulanmaktadır. Subkutan tedaviyi atak anında hasta evde kendi kendine yapabilmektedir. Ancak her akut atakta tedavinin kullanılması şart değildir. Tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle hastanın hayati risk oluşturacak ve organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyecek bir lokalizasyonda anjiyoödem atağı olmamışsa tedavi uygulaması açısından "bekle izle" prensibine göre hareket edilebilir. Bu hastalarda ataktan hemen önce hissedilen ağrı tipinin belirlenmesi ve ağrının HAÖ tedavisi üzerine olan etkisi PubMed taramalarından da anlaşıldığı üzere daha önce çalışılmamıştır^{4,5}.

Bu çalışmamızda HAÖ'li hastaların atak sırasında hissettikleri ağrının karakteristiğinin (somatik, viseral, nöropatik), ağrı sıklığının, şiddetinin, hayat kalitesine etkisinin tespiti, atak öncesi ve sonrasında hem evde hem de hekim tarafından yapılan anketlerle ağrının niteliğindeki (sıklık, şiddet vs) değişim ile hasta tarafından uygulanan HAÖ tedavisinin

sıklığının/değişiminin değerlendirilmesi, ağrının hayat kalitesi üzerine etkisi hakkında bilgi toplanmasıyla HAÖ hastalarında ağrının kapsamlı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Buna ek olarak, HAÖ tanısı olan hastaların yaşadıkları çoğu ağrıyı atak öncesindeki prodromal bir belirti olarak algılayıp atakları daha kolay atlattıkları için kendilerine verilen maaliyeti oldukça yüksek olan bradikinin reseptör antagonistini kullandıkları bilinmektedir. Bu çalışmada yaşadıkları bu ağrının, gerçekten atak ağrısı olup olmadığının belirlenmesi, eşlik eden farklı bir tipte ağrının varlığında uygun tedavi aldıkları takdirde atak tedavisine başvurma sıklığında azalma olup olmayacağını değerlendirmeyi, bunun sonucu olarak gereksiz ilaç uygulanmasının ve artan ilaç maaliyetinin önüne geçilmesini amaçlanmıştır.

Bu amaçla literatür tarandığında yayınların mast hücresi ve histamin ilişkili hastalıklarda görülen anjiyoödemde ağrı ile yoğunlaştığı ancak HAÖ'de olduğu gibi bradikinin aracılı anjiyoödemde ağrı ilişkisinin daha önce değerlendirilmediği görülmüştür. Bu sebeple çalışmamızın HAÖ'lü hastalarda ağrının değerlendirildiği ilk çalışma olup bundan sonraki çalışmalar için bir temel oluşturacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herediter Anjiyoödem

Herediter Anjiyoödem (HAÖ), genellikle göz, ağız, larinks, ekstremiteler, genital organlar, abdomen, gastrointestinal sistemde gibi birçok sistemde şişlik ile giden, ürtikerin eşlik etmediği, esasında damar geçirgenliğinde artışa sebep olan mediyatörlerin (bradikinin) artması ile karakterize ataklarla seyreden bir hastalıktır. Atakların antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalin ile yanıtızsız olması en karakteristik özelliğidir^{6,7}.

2.1.1. Tarihçe

Ödem terimi, eski yazılarda bir hastalığın dışı vurumunda olduğu gibi normal durumun değişmesi olarak adlandırılmış. Hipokrat (377-460 MÖ) ise ödemi, doku ve organlardaki şişme olarak tanımlamış. Bu tanımlamalardan yüzyıllar sonra, 1882’de Quincke anjiyoödem terimini ortaya atmış. 1888 yılında Sir William Osler, küçüklüğünden beri boğaz, genital bölge, kalça ve ekstremitelerde tekrarlayan, ürtikersiz şişme atakları olan 24 yaşında bir kadın hastasını incelemiş, bulgularını “American Journal of Medical Science” dergisinde “Herediter Anjiyonörotik Ödem” başlıklı makalesinde toplayarak, “anjiyoödem” terimini ilk defa vurgulamıştır⁸. Bu hastanın kendisinden ve ailesinden alınan öykü ve pedigri neticesinde, ailenin 5 neslindeki 28 ferdinde de benzer şikayetlerin olduğu görülmüş ve 2 aile üyesinin asfiksiden öldüğü anlaşılmıştır. Bu sonuçla birlikte Osler, bu hastalık temelinde mihenk taşı kabul edilecek 3 noktaya değinmiş: Çeşitli vücut bölgelerinde şişlik, şiddetli ağrı ile seyreden gastrointestinal sistem tutulumu ve kalıtsal geçiş⁹.

1961’de Lepow ve ark. C1 esteraz inhibitörünü keşfettiler¹⁰. Aynı yıl içerisinde Landerman, HAÖ’lü hastasının kanında kallikrein inhibitör düzeyinin düşük olduğunu ve bunun permeabiliteyi artırabileceğini öne sürmüştü¹¹. Takip eden yıllarda Donaldson ve Evans, 3 HAÖ olgusunun kanlarında C1-İNH saptanmadığını ve vasküler geçirgenlik konusunda önemli bir mediyatör olduğunu öne sürdüler. Böylelikle C1-İNH ve kallikreinin, vasküler permeabilite ve ödem mekanizmasında yakın ilişkili oldukları anlaşılmış oldu¹². Bundan sonraki çalışmalarda permeabilite artışında esas sorumlu ajanın bradikinin olduğu öne sürüldü. 1965 yılında ise Rosen ve ark. C1-İNH düzeyi normal ancak fonksiyonel olarak düşük aktiviteye sahip bir aile saptaması üzerine hastalığın C1-İNH düzeyi düşük olan tipinin haricinde ikinci tipi olduğuna karar verilmiştir¹³.

1987 yılında SERPİNG1 gen ailesindeki bir mutasyonun hastalığın patogenezinde büyük bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir¹⁴. 2000 yılında Bork ve ark. HAÖ kliniğine sahip 10 ailenin 36 kadın ferdinde yaptıkları çalışmada C1-İNH düzeyinin ve fonksiyonunun normal olduğunu saptaması üzerine bu tablonun Tip 3 HAÖ olarak adlandırılabilceğini öne sürmüşler¹⁵.

Aminoasit ve DNA sekans çalışmaları, teknolojik ilerleme ve hastalığın farkındalığının artmasıyla birlikte son 50 yıl içerisinde başta SERPİNG1 geni olmak üzere, Faktör 12, Anjiopoetin1 (ANGPT-1), Plazminojen (PLG), Kininojen 1 (KNG1), Miyoferlin (MYOF), heparin sülfat-3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) gibi genlerde HAÖ kliniğini açıklayacak 500'den fazla mutasyon saptanmıştır¹⁶⁻¹⁸.

2.1.2. Epidemiyoloji ve genetiği

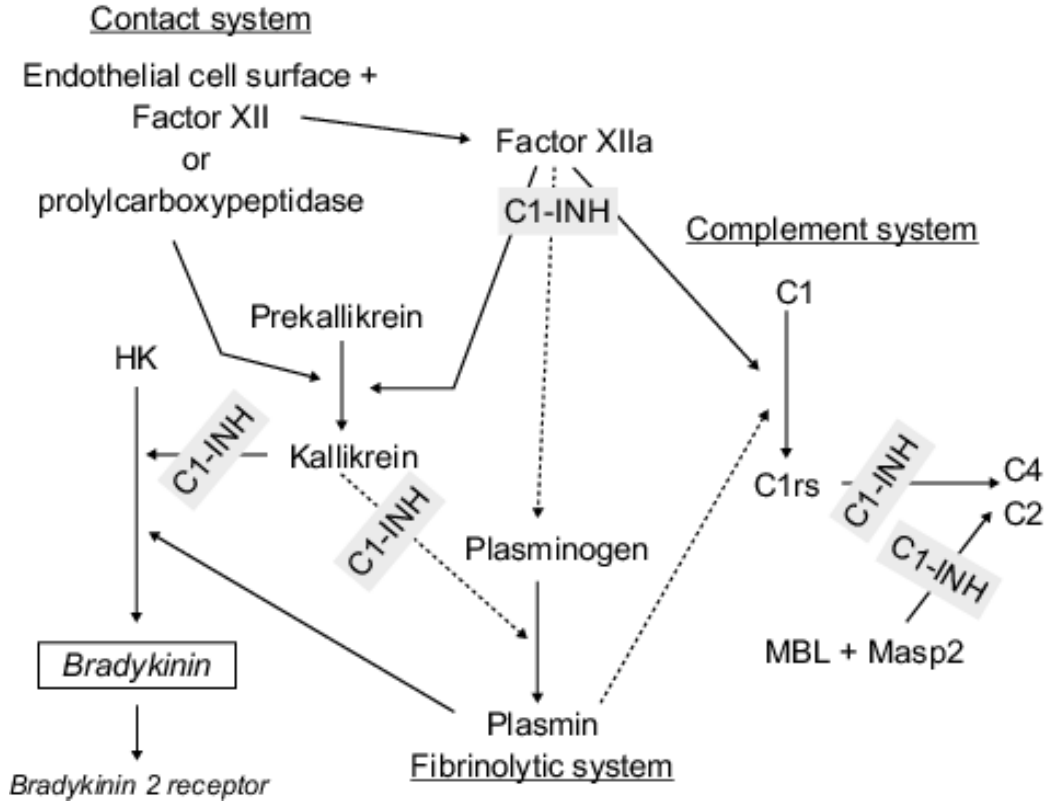
Prevalansı 1/50.000 olup otozomal dominant kalıtım gösterir. Kadın ve erkek cinsiyette benzer oranda sıklık gösterir. Geç adolesan dönemdeki kadınlarda görece hastalık semptom sıklığı artmıştır^{6,7}. HAÖ olgularının %75'inde aile öyküsü bulunurken, %25 denovo mutasyonla da kliniğin görüldüğü bilinmektedir. Yine bu olguların %85'i Tip 1 HAÖ hastalık ile prezente olmaktadır. Tip 3 HAÖ (normal C1-İNH), etiyojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte hastalık patogenezinde Faktör 12 (FXII), Anjiopoetin1 (ANGPT-1), Plazminojen (PLG), Kininojen 1 (KNG1), Miyoferlin (MYOF), heparin sülfat-3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) gibi genlerdeki mutasyonlar sorumlu tutulmuştur¹⁹.

2.1.3. Patogenez ve sınıflaması

HAÖ'de temel mekanizma artmış bradikininin bağlandığı vasküler yatakta permeabilite artışına, vazodilatasyona ve düz kaslarda kasılmaya sebep olarak çeşitli doku ve organlarda şişme, ödem oluşmasıdır²⁰. Bradikinin kısa yarı ömrü sahip bir peptittir ve başlıca kinin-kallikrein sistemi olarak da isimlendirilen plazma kontakt sistemi kaskatı ile üretilir. Bu sistemin aktivasyonu, 76 bin kilodalton büyüklüğündeki Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojenin (YMAK) yıkılmasına ve son ürün olarak bradikininin oluşmasına sebep olur. Bu sistem kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler için ortak enzimatik yolları oluşturur. Bu yolların dengesi C1-İNH proteinince sağlanır. C1-İNH proteini SERPİN1 proteini ürünüdür²¹. C1-İNH proteinin eksik olması, hiç olmaması ya da fonksiyonunda azalmaya sebep olacak mutasyonlar, bu kaskatın bradikinin lehine artış ile sonuçlanmasına ve tekrarlayan HAÖ kliniğinin oluşmasına sebep olur²².

2.1.3.1. Plazma kontakt sistemi ve C1-esteraz inhibitörü

Plazma kontakt sistemi ve kinin-kallikrein sistemi aynı kabul edilse de aslında C1-İNH ile birbiri ile iç içe olan sistemlerdir. Kontakt sistemde temelde faktör 12 (FXII), plazma kallikrein (PK), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HK, YMAK) ve bradikinin (BK) bulunmaktadır. Hageman faktör olarak da adlandırılan FXII, dolaşımında fonksiyon ve enzimatik açıdan inaktif vaziyette bulunur, endotel hasarı sonrasında ortaya çıkan matriks proteinleri ile etkileşime geçerek aktif formuna (FXIIa) dönüşür. Aynı zamanda FXII gen promotor bölgesi östrojen duyarlı eleman ile benzerlik gösterdiği için puberte, gebelik, ekzojen östrojen alımında FXII sentez ve düzeyini artırabilir. Benzer şekilde aktif FXII, prekallikreinden kallikrein dönüşümünü katalizler ve devam reaksiyonları ile YMAK'ın bradikinine dönüşümünü sağlar. Bu dönüşüme ek olarak FXIIa'nın son ürünü olan FXIIif, plazminojenden plazmin oluşumunu ve dolayısıyla YMAK'tan bradikinin oluşumunu katalizler^{21,23}.

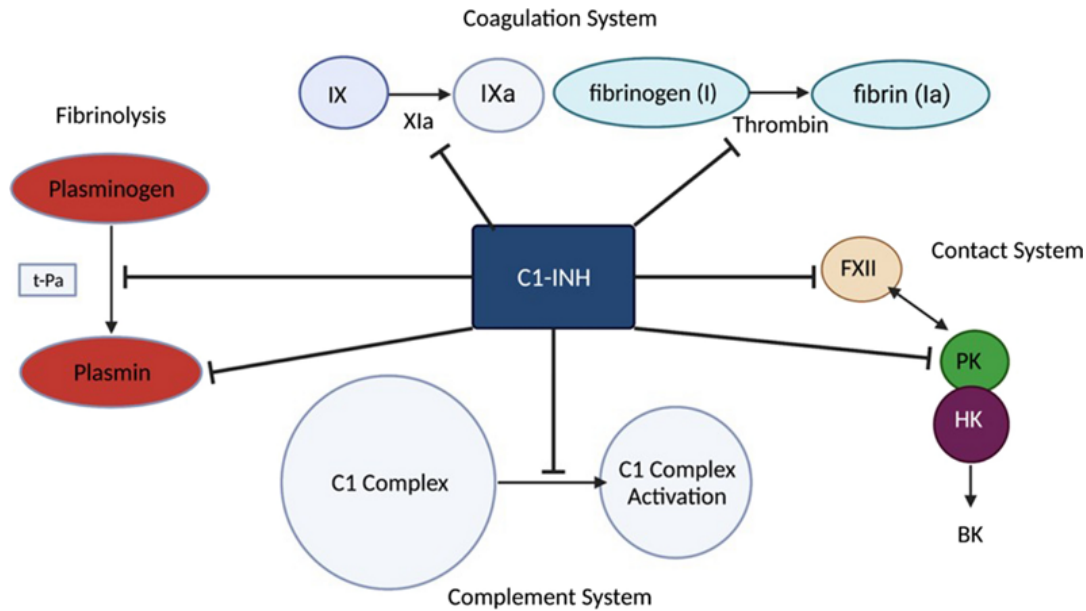


Şekil 1: Plazma kontakt sistemi ve bradikinin²⁴

C1-İNH başlıca karaciğerden sentezlenen bir serin proteaz inhibitörü olup koagülasyon, kontakt sistem, fibrinolitik ve kompleman sistemindeki tüm serin proteazları inhibe eder. Koagülasyon sisteminde faktör 11 ve trombini, kontakt sistemde FXII ve kallikreini, fibrinolitik

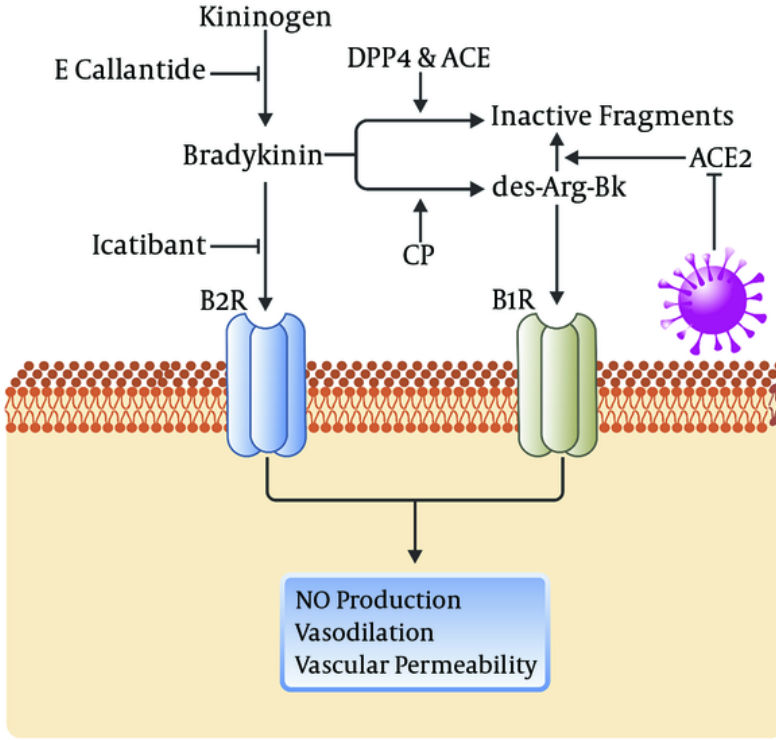
sistemde t-Pa (doku plazminojen aktivatörü) ve plazmini, kompleman sistemde ise C1 esteraz kompleksinin (klasik yoldaki C1q, C1r ve C1s, lektin yolundaki MASP1, MASP2) aktive olmasını inhibe eder².

Klasik yolda C1q, C1r ve C1s proteinlerinden oluşan C1 esteraz kompleksi, C1-İNH yokluğunda (eksikliği ya da fonksiyon kaybında) üzerindeki inhibisyon kalkacağı için spontan aktive olur ve son ürün olan C4 ve C2 sürekli tüketilir. Lektin yolağındaysa MASP-1 (mannose-bindin lectine-associated serine protease-1), direkt olarak YMAK'ın bradikinin dönüşümüne sebep olur. C1-İNH asıl inhibitör etkisini plazma kallikrein ve FXIIa üzerinde gösterir. C1-İNH eksik ya da hipofonksiyone olduğunda plazma kallikrein sürekli artarak YMAK'ın yıkılmasına ve fazla miktarda bradikinin oluşumuna sebep olur^{10,25}.

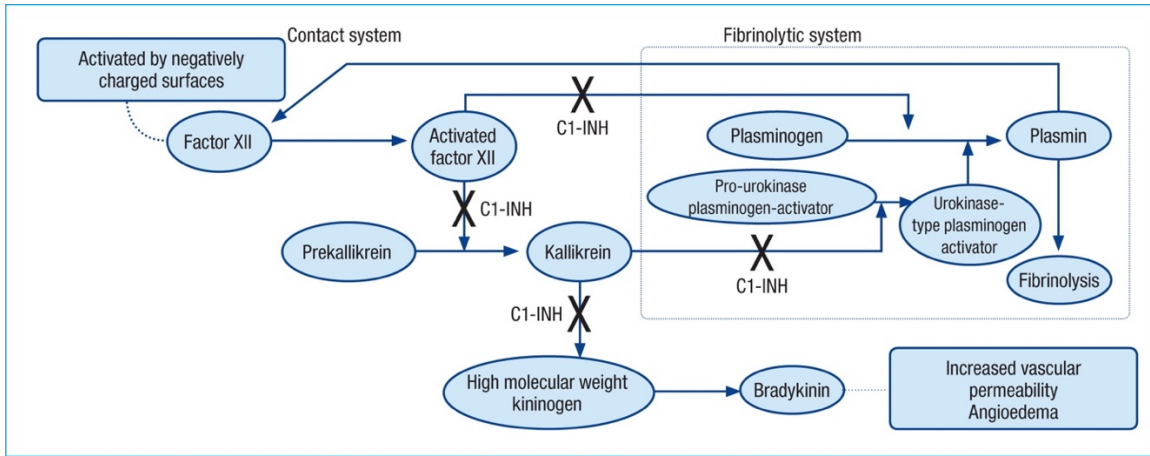


Şekil 2: C1 esteraz inhibitörü normal fonksiyonları²

Bradikinin ise YMAK'ın bir dizi reaksiyon sonucunda yıkılmasıyla oluşan bir decapeptiddir. Reseptörleri B1R ve B2R damar endotelinde bulunur. Etkisini endotel yüzeyindeki B2 reseptörlerine bağlanarak kadherin proteini fosforile etmesiyle gösterir. Buna ek olarak Substance P salınımını uyarır, o da nörokinin-1 reseptör aktivasyonu ile permeabilite artışına katkıda bulunur. Son olarak bu reaksiyonlar ile aktiflenen endotel hücrelerinden nitrik oksit üretimine de bağlı olarak vazodilatasyon ve damar duvar geçirgenliğinde artışla organ ve dokuda ödem kliniğini oluşturur²⁶.



Şekil 3: Bradikinin reseptörleri²⁷



Şekil 4: Faktör 12, C1-inh ve fibrinolitik sistem ilişkisi⁵

2.1.3.2. Sınıflama

Hastalık temelde 3 tip altında incelenir. Serin proteaz inhibitör gen 1 (SERPİN1) genindeki mutasyon sonucunda C1 esteraz inhibitörünün (C1-İNH) hem kandaki seviyesi hem de protein fonksiyon düşüklüğü olduğunda Tip 1, kandaki seviyesi normalken protein fonksiyon düşüklüğü olduğunda Tip 2, hem kan düzeyi hem de protein fonksiyonunun normal olduğu, SERPİN1 geni haricinde farklı mutasyonların da görüldüğü durumda Tip 3 olarak

adlandırılır. Bu mutasyonlar ise Faktör 12 (FXII), Anjiopoetin1 (ANGPT-1), Plazminojen (PLG), Kininojen 1 (KNG1), Miyoferlin (MYOF), heparin sülfat-3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) gen bölgelerinde tanımlanmıştır, ancak saptanmayan mutasyonlar varlığı sebebiyle bu hastalık prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Klinik olarak bu üç grupta benzer belirtiler ve şikayetler görülür. Bu olguların %85'i Tip 1 HAÖ, %15'i Tip 2 HAÖ ile prezente olmaktadır¹⁹.

2.1.4. Klinik

HAÖ ekstremitelerde, baş-boyun bölgesinde, solunum yollarında, larinkste, genitoüriner ve gastrointestinal sistemde, kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği, subkutan ve submukozal ödemin eşlik ettiği, atakların 2 ila 5 gün sürdüğü, tedavide antihistaminik, steroid ve adrenalinin yanıtı olmadığı otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Şikayetler ve semptomlar iki yaşından önce başlar, ergenlik çağından sonra atakların sıklığı ve şiddeti artar^{28,29}.

Tuttuğu sisteme göre karın ağrısı, bulantı, kusma, deride eritema marginatum, eklem-ekstremitte ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, herhangi bir organ ve dokuda şişlik, solunum yollarında ve larinkste ödem, ses kısıklığı, nefes darlığı ile semptom verebilir. Bu ataklar genellikle 24 saatte pik yapar, iki-üç gün içinde geriler, ancak bazı vakalarda beş güne kadar da uzayabilir^{2,5}.

Psikolojik, stres, mekanik basıya sebep olan fiziksel travma (uzun süre ayakta durmak vb.), diş çekimi, cerrahi operasyon, enfeksiyon, gebelik ve medikasyon (ACE-inh, oral kontraseptif vb.) ile tetiklenebilir. %75'inde aile öyküsü bulunur. Atak öncesinde yorgunluk, sinirlilik hali, deride kırmızı noktalanmalar, karıncalanma, uyuşukluk hissi, eklem-baş ağrısı, karın ağrısı, karında şişlik vb. prodromal belirtiler olabilir²⁹⁻³¹.

Ekstremiteler ve abdominal bölge bu hastalıkta en sık tutulan bölgelerdir ve çoğunlukla hastaların günlük aktivitelerinde kısıtlamaya sebep olur. Abdominal ataklar semptom bakımından bulantı, kusma, defans ve rebaundu taklit etmesi sebebiyle akut batın kliniği ile karışabilir ve gereksiz batın cerrahi girişimlerine sebebiyet verebilir. Larinks atakları ise en mortal seyirli olan tutulum şeklidir ve %30'a kadar hayati risk teşkil eder. Hastalar ömürleri boyunca en azından bir kez larengeal atak (ses kısıklığı, yutmada ve nefes almakta zorluk, boğazda dolgunluk hissi) ile sağlık kuruluşlarına başvurur²⁹⁻³¹.

2.1.5. Tanı ve laboratuvar

Tanı klinik şüphe ile başlar, laboratuvar tetkikleri ile güçlendirilir. Ürtikerin eşlik etmediği, tekrarlayan anjiyoödem atakları olan, aile öyküsünün de pozitif olduğu hastalarda şüphelenilmelidir. Laboratuvar tetkiklerinde C1 inhibitör proteini ve fonksiyonu, kompleman faktör 4 (C4) bakılmalıdır^{6,7}.

Hastaların hepsinde hem atak sırasında hem de ataklar arasında C4 düzeyi düşük bulunurken ataklar sırasında tüketime bağlı olarak kompleman faktör 2 (C2) de düşük bulunur. Bu anlamda tarama testi olarak C4 takibi kullanılmaktadır ve değerin %50 ve altında olması düşük olarak kabul edilmektedir^{32,33}.

C4 değeri düşük bulunan hastalarında ileri tiplendirme için C1 inhibitör protein ve fonksiyon testlerinin çalışılması gerekmektedir. C4 ve C1 inhibitör protein düşükse Tip 1 HAÖ, C4 düşük, C1 inhibitör proteini normal veya artmış, C1 inhibitör fonksiyonu düşükse Tip 2 HAÖ olarak değerlendirilir (C1 inhibitör alt değeri 15 mg/dl'dir). Tip 1 ve 2 HAÖ'de tanıda genetik teste %25 denovo mutasyonun yeterli katkı sağlamaması sebebiyle ihtiyaç duyulmaz. Buna ek olarak hem C4 hem de C1 inhibitör protein ve fonksiyonu normal olan hastalar klinik olarak da uyumlularsa Tip 3 HAÖ olarak takip edilir. Klinik gereklilik ve şüphe halinde genetik en çok karşılaşılan Faktör 12 (FXII), Anjiopoetin1 (ANGPT-1), Plazminojen (PLG), Kininojen 1 (KNG1), Miyoferlin (MYOF), heparin sülfat-3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) gibi genlerde mutasyon analizleri yapılabilir^{6,7,28,33,34}.

2.1.6. Ayırıcı tanı

HAÖ şüphesi olan her olguda öncelikle anjiyoödem yapan diğer sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Anjiyoödem etiyojolojiye göre 3 temel başlıkta incelenir: Histamin ilişkili, bradikinin aracılı ve idiyopatik anjiyoödem. Bradikinin aracılı anjiyoödem grubunda ise HAÖ, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ile indüklenen anjiyoödem ve edinsel anjiyoödem yer alır³².

Histaminerjik anjiyoödemde genellikle bir gıda, inhalen, ilaç, kontrast madde ya da böcek ısırığı sonrasında gözlenen, mast hücresi degranülasyonu ile oluşan, ürtiker, flushing (kızarma), jeneralize kaşıntı, bronkospazm, nefes almada zorluk ve/veya hipotansiyon ile karakterize bir hastalıktır. Anjiyoödemler arasında en sık sebebi oluşturmaktadır. Hastanın klinik şiddetine göre antihistaminik, steroid ve anafilaksi durumunda adrenalinden fayda görür³⁵.

ACEİ kullanımına sekonder oluşan anjiyoödemdeyse genellikle bu grup ilaç kullanımının ardından 1 ay içerisinde gözlenir. Kaşıntı ve ürtiker eşlik etmez. En sık baş-boyun, dil ve dudaklarda şişlik ile seyreder³⁶.

Edinilmiş anjiyoödem (EAÖ) klinik olarak HAÖ ile benzerdir ancak kalıtımla ilişkisiz olması ve daha çok orta-ileri yaşta görülmesi ile HAÖ'den ayrılır. HAÖ hastalarının %90'ı 20 yaş öncesinde semptom gösterirken, EAÖ yaşamın dördüncü dekadıyla birlikte görülme sıklığı artar. Ön planda enfeksiyon, lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklar, malignite ile ilişkilidir^{37,38}.

İdiyopatik anjiyoödem ise alerjik hastalıkları ve ilaç reaksiyonu vb. durumların dışlanması sonrasında etiyojijiyi aydınlatacak hiçbir sebep bulunmayan, ürtikersiz, tekrarlayan anjiyoödem ataklarına verilen terimdir. Çok farklı risk ve terapötik etkileri olmakla birlikte mast hücre aracılı veya bradikinin aracılı olabilir. Ürtikersiz tekrarlayan idiyopatik anjiyoödem olan tüm hastalarda, normal C1 inhibitörü ile Tip 3 HAÖ veya non-histaminerjik idiyopatik anjiyoödem olasılığı düşünülmelidir³⁹.

Tablo 1: Mast hücreli ve bradikinin ilişkili anjiyoödem karşılaştırması^{40,41}

	Mast hücreli anjiyoödem	Bradikinin İlişkili Anjiyoödem	
		Edinilmiş anjiyoödem	Hereditör anjiyoödem
Başlangıç hızı	Dakikalar	Saatler	Saatler
Semptomların düzelme zamanı	Dakikalar ile birkaç saat arasında	Günler	Günler
Baskın yaş aralığı	Yok	40-60 yaş ACEİ bağlı anjiyoödemde 60-70 yaş	10-20 yaş
Tetikleyici faktörler	Bilinen veya olası alerjenler	İlaçlar	Travma, enfeksiyon, duygusal stres, östrojen (HAÖ-FXII)
Tutulan bölge	Yüz (dudak, göz kapağı)	Yüz, gastrointestinal bölge, üst solunum yolları	Yüz, gastrointestinal bölge, üst solunum yolları
Aile öyküsü	Yok	Yok	Var
İndükleyici ilaçlar	NSAİİ	ACEİ, ARB, Gliptin	ACEİ, östrojen
Tercih edilen tedavi	Antihistaminik, Steroidler, Epinefrin	C1-inh konsantresi, Icatibant Traneksamik asit	C1 inhibitör, Icatibant

2.1.7. Tedavi

HAÖ genetik bir hastalık olduğundan kür tedavi seçeneği şu an için mevcut değil. Bu sebeple tedavi yönetiminde atakların önlenmesi, mortalite ve morbiditenin önlenmesi, hayat kalitesinin artırılması amaçlanır. Bu strateji; atak tedavisi, kısa ve uzun süreli profilaksi olmak üzere 3 başlıkta değerlendirilir⁵.

2.1.7.1. Atak tedavisine yaklaşım

HAÖ atak tedavisinde C1-İNH konsantreleri, bradikinin reseptör antagonisti (ikatibant) ve kallikrein inhibitörü (ekallantid) gibi güncel kullanımda olan preparatlar güçlü bir şekilde önerilmektedir. Bununla birlikte hastalığın tanındığı ilk yıllarda androjenler ve traneksamik asit denenmesine rağmen takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilaçların HAÖ kliniğinde etkili olmadığı saptanmıştır. Tanı konulan her hasta kendi kendine tedavisini yapabilecek bir ajanla takip edilmelidir ve atak sırasında ulaşabileceği 2 doz ilacının hasta yanında, kullanıma hazır olması önerilmektedir⁵. Bahsi geçen ilaçlara ulaşım kısıtı olduğunda C1-İNH ihtiva ettiği için taze donmuş plazma (TDP) verilmesi önerilmektedir. TDP üzerine yeterli çalışma olmaması ve bradikinin seviyesini artırabilecek faktörlere zemin hazırladığından diğer tedavilerin verilemediği durumlarda kullanılması önerilmektedir. Baş-boyun bölgesi, özellikle üst solunum yolu, abdominal bölge ataklarında erken tedavi önerilir. Ekstremitte disfonksiyonuna sebep olan ataklarda da benzer şekilde akut tedavinin verilmesi otörler tarafınca önerilmektedir^{28,42}.

2.1.7.1.1. C1-esteraz inhibitör (C1-İNH) konsantreleri

HAÖ'de serumda C1-İNH eksik olduğu için tedavide yerine koyma (replasman) stratejisinden büyük oranda fayda görülür. Bu konsantreler plazma kaynaklı ve sentetik olmak üzere iki farklı şekilde temin edilir. Avrupa'da 1970'ten beri, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2008 yılından beri plazma kaynaklı C1-İNH kullanılmaktadır. Gebelerde güvenle kullanılabilir. Genel popülasyon mortal seyirli ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup nadiren alerjik reaksiyon benzeri durumla karşılaşmıştır⁴³⁻⁴⁵.

Ülkemizde Cinryze ve Berinert adıyla onay almış iki derive ürün bulunmaktadır. Cinryze ® 500IU/5mL'lik flakonları ile 56-62 saat gibi bir yarılanma ömrüne sahiptir. Çocuk hastalardaki alevlenmelerde 10-20 IU/kg dozundan genellikle 500-2000 IU'ya kadar kullanılmaktadır. 25 kilogramdan daha fazla vücut ağırlığı olanlarda ve yetişkinlerde 1000 IU uygulanır. Preparat 1mL/dk hızla yavaş intravenöz (iv) infüzyon verilir. Tedavi bitiminden sonraki 30-60 dakikada şikayetler azalır, bu süre sonunda şikayetlerinin gerilememesi üzerine doz tekrarlanır. Semptomların tamamen gerilemesi 48 saati bulabilir^{29,43,46}. Uzun süreli profilakside (USP), haftada iki kez, 3-4 günde bir 1000-2500 IU önerilmekle birlikte genellikle 1000 IU haftada iki kez yapılır. Ayda en az 2 atağı olan hastaların dahil edildiği çift kör çapraz düzenli faz 3 çalışmalarında haftada iki kez 1000 IU verilmesi, hastaların 3 aylık takiplerinde atak sayısını %51 oranında azaltmıştır^{28,29,47}.

Diğer preparat Berinert ise 500 IU ve 1500 IU'lik flakonlar ile 32-62 saatlik yarı ömrüne sahiptir. Yapılan çalışmalarda atak esnasında ve kısa süreli profilakside (KSP) 1-6 saat öncesinde 15-30 IU/kg (ortalama 20IU/kg) dozunda yapılması önerilmektedir. Yeterli çalışması olmadığından profilaksiden ziyade ataklarda kullanılması önerilmektedir^{1,48}.

Rekombinant C1-İNH konsantreleri ise tavşan serumundan elde edilir. Yarı ömrü, plazma kaynaklı olanlara göre 3 saat daha kısadır. Tavşan alerjisi olanlarda ise kontrendikedir. Uzun ayrı ömre sahip oldukları için daha yüksek dozda uygulanmaları gerekmektedir. 75 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada efektif dozun 50IU/kg (maksimum 4200IU) olduğu saptanmıştır^{29,49,50}.

2.1.7.1.2. Bradikinin reseptör antagonisti (icatibant)

Icatibant, bradikinin-2 reseptör (B2R) antagonisti (seçici ve kompetitif) olarak etki göstermektedir. Atak tedavisinde C1-İNH konsantreleri ile kullanılmaktadır. Genellikle abdominal bölgeden subkutan (sc) uygulanır, yarılanma ömrü yaklaşık 14 saat olduğundan profilakside yeri yoktur. Atak sırasında 24 saatlik sürede altı saat arayla en fazla 3 defa kullanılır. Piyasada 30 mg/mL'lik otoenjeksiyonları bulunmaktadır. Hastanın ilacı kendi başına yapması, atak sırasında tedaviye erişim engeli olanlarda çözüm olması yönünden idealdir. Zaman zaman enjeksiyon yerinde ağrı ve yanmaya sebep olabilir^{28,51,52}.

Ülkemizde yapılan son bir yıl içerisindeki atakları sırasında en az bir icatibant kullanan 161 hastanın katıldığı tek merkezli bir çalışmada anjiyoödem bölgesinden bağımsız olarak atakların yaklaşık %95'i tek doz tedaviden yarar gördüğü, %6,8'inin ise ikinci bir doza ihtiyaç duyduğu saptanmıştır⁵³.

2.1.7.1.3. Kallikrein inhibitörü (ekallantid)

Kallikrein inhibitörü olarak etki eden ekallantid, YMAK'ın bradikininine yıkımını engelleyerek eş zamanlı FXIIa aktivasyonunu da artırarak YMAK üretimini azaltır. Yarılanma ömrü 2 saat olan 60 aminoasit barındıran rekombinant bir proteindir. 10 mg/mL'lik flakonları mevcuttur, erişkin dozu 30mg'dir. Özellikle anjiyoödemli bölgeden uzağa ve abdomen, kol ya da bacak olmak üzere 3 farklı bölgeye subkutan olarak uygulanır. %3-4 oranında anafilaksi bildirildiğinden, entübasyon dahil acil durumlara hazırlıklı kliniklerde yapılması önerilmektedir. Kiloya göre ayarlanmış dozlarda plazma (20 IU/kg) ve rekombinant (50 IU/kg) C1-İNH konsantreleri, icatibant (30 mg) ve ekallantidin (30 mg) etki ve semptom takibinin

yapıldığı bir çalışmada, semptomlarda gerilemeye kadar geçen süreleri ölçülmüş. Kiloya göre ayarlanan dozlarda, plazma kaynaklı C1-İNH ile 15 dakika, ikatibant ile 30-45 dakika, ekallantid ile 1,5 saat, rekombinant C1-İNH ile 2 saat içerisinde semptomların gerilediği bildirilmiştir^{29,54,55}.

2.1.7.1.4. Taze donmuş plazma

İlk basamak tedavilere ulaşılmadığı durumlarda atak anında ikinci seçenek olarak kullanılabilir. TDP kullanımıyla ilgili pek çalışma yapılmamıştır. İlk olarak 2 ünite TDP uygulanır, şikayetin geçmemesi durumunda klinik fayda görülene kadar 2-4 saat arayla bu doz tekrarlanabilir. Atak gerilemeye başladıktan sonra replasman gereği yoktur. İçerisinde C1-INH haricinde kliniği kötüleştirecek FXIIa, prekallikrein ve YMAK gibi proteinlerin bulunmasından dolayı TDP replasmanının gerektiği takdirde ve mümkün olan en az dozda yapılması önerilir, ancak bu durum nadir vakalarla bildirilmiştir. İnfüzyon sırasında özellikle komorbid hastalığı olanlarda yüklenme açısından dikkatli olunmalıdır^{28,56,57}.

2.1.7.1.5. Atakta etkisiz tedaviler

Androjenler, traneksamik asit ve histaminerjik anjiyoödem tedavisinde kullanılan ajanların etkisi ya minimal ya da yok kabul edilir. Atenu androjen ve traneksamik asit bazı çalışmalarda atakların sıklığını azalttığı gösterilse de atak tedavisindeki etkisi gösterilememiştir. Bu sebeple traneksamik asit ve atenu androjenler atak tedavisinde kullanılmamalıdır. Yine benzer şekilde steroid ve antihistamin grubu ilaçlarda, HAÖ patogenezinin bradikinin üzerinden ilerlemesi sebebiyle etkinliği gösterilememiştir^{58,59}.

2.1.7.2. Kısa süreli profilaksi (KSP)

HAÖ tanılı hastalar, atak sırasında verilen tedavinin yanında olası atak durumunda gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kısa süreli profilaksi tedavisi almaktadır. Enfeksiyonlar, cerrahi ve diş tedavisi girişimleri, bronkoskopi, gastroskopi, endotrakeal entübasyon, travma ve stres iyi bilinen tetikleyicilerdir ve bu işlemlerden genellikle 24-48 saat içinde hastalarda ataklar oluşur. Bu işlemler öncesinde yapılan profilaktik tedaviler anjiyoödem kliniğinin oluşmasını ya engeller ya da şiddeti azaltır. KSP'nin amacı bu predispozan durumlarda atağın oluşmasının engellenmesidir. Özellikle cerrahi, medikal işlemler ve diş tedavisi, endotrakeal entübasyon gerekliliği olabilecek her durum öncesinde uygulanmalıdır.

KSP alan ya da almayan hastaların işlemlerden sonraki 72 saatlik dönemde ataklar açısından dikkatli olması gerekmektedir^{28,29}.

KSP'de C1-İNH konsantreleri ya da androjen tedavileri kullanılır. C1-İNH konsantreleri işlemden 1-6 saat öncesinde 20 IU/kg dozundan veya 1000 IU tek doz iv olacak şekilde hastalara uygulanır. İlaç temininde sorun yaşandığı takdirde acil durumlarda TDP de kullanılabilir ancak kan yoluyla bulaşan hastalıklar konusunda C1-İNH konsantrelerine göre artmış riskin farkında olunmalıdır^{29,31,46}.

Danazol benzeri zayıflatılmış androjenler KSP'de kullandığımız ajanlardan bir diğeridir. Geçmişte C1-İNH konsantrelerine ikincil olarak önerilmiştir, ancak işlemden 5 gün önce başlanması ve 2 gün sonra kesilmesi, emzirenlerde kullanılmaması, sadece elektif operasyonlar öncesinde başlanması, yan etki olarak adet düzensizliği ve duygu durum bozukluğuna sebep olması kullanımını kısıtlayan durumlardır. Önerilen doz 2,5-10 mg/kg'dır (maksimum doz 600 mg). Traneksamik asit geçmişte profilaktik olarak kullanılmış ancak daha sonraki çalışmalarda yeterli fayda kanıtı gösterilmediğinden KSP'de artık tercih edilmemektedir^{29,31}.

2.1.7.3. Uzun süreli profilaksi (USP)

HAÖ'de atakların sayısı ve şiddetini azaltmak için uzun süreli profilaksi (USP) ihtiyacı doğmuştur. Bununla birlikte hastalığın sebep olduğu olumsuzlukların en aza indirilmesi ve ataksız dönemin mümkün olduğunca uzatılması amaçlanır. Bu tedavi rejimi, günümüzdeki çoğu modalitede olduğu gibi tanı konulan her hastanın atak sıklığına, şiddetine, atak bölgesine ve seyrine, komorbid hastalık durumuna göre bireyselleştirilmelidir ve tedaviyi alan hastalar bu ilaçlarla hastalığın tamamen tedavi edilemeyeceği, olası atakların olabileceği ve atak sırasında ek tedaviye gereksinim duyabileceği yönünde bilgilendirilmeli ve yakın takip edilmelidir^{5,31}.

USP'de tedavi tercihleri iki basamakta toplanmıştır: Birinci basamak tedaviler ve bu tedavilerin temini olmadığında kullanılan ikinci basamak tedaviler. İlk basamakta iv veya sc C1-İNH konsantreleri ve kallikrein inhibitörleri bulunmaktadır. Çalışmalarda C1-İNH konsantrelerinin iv yolla uygulanması USP'de daha etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir²⁸. Her üç dört günde bir kez 1000 IU IV hastaların atak geçirmesini genellikle önlemekte, ancak yanıtız vakalarda ya tedavi dozunun tek seferde 2500 IU'ya artırılması ya da enjeksiyonun haftada 3-4 defaya kadar artırılması önerilmektedir. Buradaki en temel zorluk iv uygulama

olduğu için emboli ve enfeksiyon riskini artıran bir damar yolu, kateter, port vb. ihtiyacı gerektirmektedir. IV yol temini zor olan ve uyumsuz hastalarda haftada iki kez 60 IU/kg dozundan, hyaluronidaz takviyeli subkutan uygulamalar da mevcuttur, ancak az da olsa vakada kızarıklık, kaşıntı vb. lokal cilt reaksiyonları gözlenebilmektedir^{46,48,60}.

İlk basamakta kullanılan diğer tedavi rejimiye lanadelumab ve berotralstat adıyla bilinen kallikrein inhibitörleridir. Lanadelumab bir insan monoklonal antikoru olup iki haftada bir sc uygulanır, 300 mg önerilen dozudur. Atak sıklığına göre tedavi ayda bir şeklinde de düzenlenebilir. Lokal cilt reaksiyonu, baş dönmesi gibi yan etkileri olabilir. Berotralstat ise oral olarak kullanılan ajandır. 77 hastanın katıldığı, oral plazma kallikrein inhibitörlerinin etkin dozlarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastalara 28 gün boyunca tek doz 62,5 mg, 125 mg, 250 mg ve 350 mg dozlarında berotralstat tedavisi verilmiş ve 125 mg berotralstat alan hasta grubunun tedaviden optimum yanıt aldığı görülmüş, en sık karın ağrısı ve ishal yan etkisinin görüldüğü not edilmiştir⁶¹. 12 yaş üstü 121 hastanın dahil edildiği APeX-2 çalışmasında da 110 mg ve 150 mg dozlarında ilaç alan iki grup kıyaslanmış ve 150 mg doz alan hasta grubunda sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür.^{28,62}

İkinci basamak tedavide kullanılan ajanlar ise zayıflatılmış androjenler ve plazmin inhibitörleridir. Zayıflatılmış androjenlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte C1-INH düzeyini artırdığı düşünülmektedir⁶³. Preparat olarak danazol, stanazolol, oxandrolone, tibolone, metiltestesteron bulunmaktadır, ancak en sık danazol ve stanazolol reçete edilmektedir. Yan etkilerin yakın takibi ile 50-200 mg dozunda kullanılması önerilmektedir. Kilo alımı, hiperlipidemi, transaminazlarda yükseklik, kılınmada artış, adet düzensizlikleri ve duygu durum bozuklukları görülen en sık yan etkilerdendir. Etkisi 48 saat sonra başladığı için ataklarda kullanılmaz²⁸. Gebelerde, emzirenlerde, bilinen karaciğer hastalığı, lipid metabolizma hastalığı, hipertansiyon, meme ya da prostat kanseri tanısı olan hastalarda kullanılması önerilmez⁶⁴.

Preparat olarak traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit olarak bilinen plazmin inhibitörleri USP'de kullanılır ancak diğer tedavilere göre etkinliği daha düşüktür. C1-INH konsantrasyonlarının olmadığı ya da zayıflatılmış androjenlerin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir. Traneksamik asit bu grupta sıkça tercih edilen oral forma sahip, doz olarak 1-3 gram kullanılması (maksimum 6 gram) önerilen preparattır. Nadir yan etki profili

olmakla birlikte miyalji, gastrointestinal semptomlar ve tromboza eğilimde artış görülebilmektedir²⁹.

2.2. Ağrı

Ağrı; anksiyete, korku, stres, depresyon gibi fiziksel faktörlerden, kültür, sosyoekonomik durum gibi çevresel ve davranışsal faktörlerden etkilenen ve kişinin hayat kalitesini, iş performansını azaltan, hastane başvurularında beşinci vital bulgu olarak bahsi geçen, günlük pratikte birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuruda çok sık karşılaşılan bir semptomdur⁶⁵.

2.2.1. Ağrı tanımı ve tipleri

Ağrı tanımı yıllarca farklı şekillerde yapılsa da 1979 yılından beri Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanım günümüzde de geçerliliğini korumaktadır: “Ağrı, gerçek veya potansiyel bir doku hasarından kaynaklanan veya bu şekilde tanımlanan, hoş olmayan bir duyu ve duygusal bir deneyimdir⁶⁶”. Bu tanımda en özelliklerden biri ağrının, mevcut veya potansiyel bir hasarın sebep olduğu sübjektif bir bilinç hali olmasıdır. Duyusal terimi ise 5 duyumuza ek olarak ağrıya özgü sinirsel yollardan temel alan yanıcı, batıcı, zonklayıcı gibi kendine özgü niteliksel bir özellik taşıyan, vücudun farklı bölge veya bölgelerine lokalize öznel bilinç durumunu ifade ederken duygusal olarak da hedonik açıdan acı, nötr ve zevk gibi skalalarda değerlendirilir⁶⁵.

Ağrının sübjektif ve çok boyutlu olması, sözel olarak kolaylıkla ifade edilememesi, korku, inanç ve bilgi yetersizliğiyle diğer klinik belirtilerden güçlkle ayrılması, tanı aşamasında güçlklere sebep olmaktadır. Bu nedenledir ki ağrının değerlendirilmesi, tedavide mihenk taşıdır. Değerlendirmede anamnez, kapsamlı fizik muayene, hastanın yaş, eğitim, sosyoekonomik ve fiziksel ve engel durumuna göre uygun ölçeklerle ağrı şiddetinin belirlenmesi önem arz eder. Kişinin ifadeleri ve öz değerlendirmesi ağrı ölçümünde altın standarttır. Ağrının çok boyutlu olması, sistematik bir yaklaşım ile değerlendirilmesini gerekli kılar. Önerilen yaklaşımlardan biri QUEST’tir: Kapsamlı anamnez (Q), uygun ağrı ölçekleri kullanılması (U), davranışların değerlendirilmesi (E), ilginin sağlanması ve yönlendirilmesi (S), süreç boyunca ağrı sebebinin ön planda tutulması (T). Bu amaçla ağrı şiddeti ölçümü için kişisel ifadeye dayalı, davranış biçimine, biyolojik parametrelere dayalı ölçekler ve kombine skalalar kullanılmaktadır. Yüzler ağrı değerlendirme ölçeği, sayısal oranlama ölçeği, sayısal

derecelendirme, görsel analog skala, FLACC ölçeği, EVENDOL ölçeği gibi ölçekler kullanılabilir. Sınıflama, zamana, lokasyona ve fizyopatolojiye göre gibi birçok başlık altında çeşitlendirilebilir⁶⁷.

2.2.1.1. Zamansal (süreye bağlı) ağrılar

Zamana göre ağrı, akut ve kronik ağrı olmak üzere iki başlıkta incelenir. Akut ağrı, ani başlangıçlı, kısa süreli, genellikle travma ve cerrahi müdahale sonrasında sıklıkla karşılaşılan, doku hasarı ile başlayıp iyileşme süreciyle gerileyen ve kaybolan bir semptomdur. Çoğu zaman ağrıya sebep olan durum ortadan kalktığında klinik geriler ve uygun analjeziklerle tedaviden fayda görür. Günlük yaşamı etkileyebilir, çalışma verimliliğini azaltır, normal aktivitelerde aksaklıklara sebep olabilir. Kronik ağrılar ise genellikle 6 aydan daha uzun süreli, tedaviye dirençli, iştahsızlık, kilo kaybı, psikomotor değişiklikler başta olmak üzere hayat kalitesini azaltan bir durumdur. Hastaların sosyal ve gündelik hayatlarında kısıtlılığa, çalışma hayatlarında geri kalmaları, iş gücünü azaltma gibi psikososyal etkilere açık hale getirir. Hastanın davranış ve yaşam şeklini etkilediği gibi yakın çevresi de bu durumdan oldukça etkilenir. Klinik olarak multisistemik semptomlar ile başvurular olduğu için multidisipliner bir yaklaşımla hastalar yönetilmelidir⁶⁸.

2.2.1.2. Mekanizmaya göre (fizyopatolojik) ağrılar

Mekanizmaya göre ağrı dörde ayrılır: Nosiseptif/somatik-visseral, nöropatik, nosiplastik ve mikst ağrı.

Nosiseptif ağrı, nosiseptör adı verilen çeşitli organ ve dokularda bulunan, uyarılmasıyla inflamasyon ve yangı varlığının algılandığı tiptir. Genellikle somatik ve visseral ağrı kliniğini oluşturan, tedavide non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve periferik analjeziklerden yarar gören ağrılardır⁶⁹.

Nöropatik ağrı, periferik sinirlerde disk hernisi gibi travmalar ve multiple sklerozis ve diyabetes mellitus (DM) gibi metabolik ve otoimmün olaylara sekonder nosiseptörlerin doğrudan uyarılması ve etkilenmesi (toksik madde birikimi) ile oluşur. Aralıklı, kısa süreli, batıcı, saplanıcı bir ağrıdır. Duyusal açıdan uygunsuz olan alanlarda oluşur, patojen ortadan kalkmasına rağmen ağrı devam eder. Normalde ağrı oluşturmeyen uyaranlar ilerleyen dönemde ağrı oluşturmaya, tekrarlayan ataklara ağrı şiddetinde artışa sebep olarak bu durum kısır bir döngüye girer. Hoş olmayan duyu hissi, elektriklenme, yanma, karıncalanma ve keçelenme

hissi hakimdir. Tedavide günlük pratikte sıklıkla kullanılan analjezikler etkisizdir. Antidepresan, sedatifler gibi ikinci sıra analjeziklerden yarar görürler⁷⁰.

Nosiplastik ağrı, nosiseptörün aktive olmadığı herhangi bir doku hasarı ya da somatosensoryal hastalığın eşlik etmediği ağrı tipidir. Baş ağrısı, fibromiyalji ve bel ağrısı gibi kronik durumlarda ortaya çıkabilir. Araştırmacılar bu ağrı tipinde; ağrıya verilen cevapta artış gibi supraspinal mekanizmaları, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) artmış substance p ve glutamin seviyelerini ve periferdeki sodyum kanalı proliferasyonlarını sorumlu tutmuşlardır. Net bir tanılama kriteri olmadığı için, tanı süreci genellikle diğer sebeplerin dışlanmasına odaklanmıştır ancak bu yaklaşım tanının yanlış konulmasına sebep olabilir. Burada hastanın anamnez, fizik muayene ve görüntülemelerle birlikte kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir.⁷¹.

Bir dekattan daha fazladır tartışılan, yine de tanım olarak zayıf kalan, klinik pratikte karşılanmamış ihtiyacı yansıtan, farklı oranlarda nosiplastik, nosiseptif ve nöropatik ağrısının eşlik ettiği ağrı tipi mikst ağrı olarak karşımıza çıkar. Ancak sebep olan mekanizma hala tam anlamıyla anlaşılammıştır. Şüphelenilmesi halinde ağrıya sebep olan sinyal mekanizmasının ve komponentlerinin bulunması önem taşımaktadır. Nosiseptif, nöropatik ve nosiplastik ağrının komponentleri rastgele olabileceği, aynı atakta farklı sıralarla aktif olabileceği ve birbirine farklı oranlarda baskın geleceği unutulmamalıdır⁷².

2.2.2. Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları

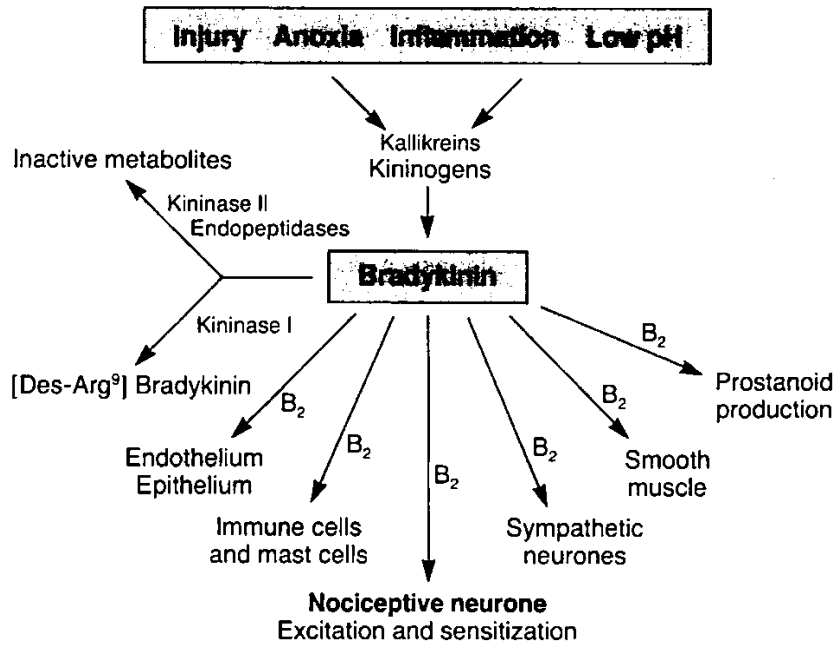
Nöropatik ağrı, IASP tarafından önceleri “sinir sistemindeki bir lezyon ve işlev bozukluğundan kaynaklanan bir ağrı” olarak tanımlanmaktayken işlev bozukluğu teriminin tanıma belirsizlik kattığı düşünülmüştür ve bir düzenlemeye gidilmiştir. Bu düzenlemeyle nöropatik ağrı sinir sisteminin herhangi bir yerindeki (santral veya periferik) lezyondan kaynaklanan, pozitif ve negatif duysal, motor ve otonomik sistem belirti ve semptomlarla süregelen ağrı olarak tanımlanmıştır. Ağrı temelinde yanma, parestezi, fotopsi, allodini, miyokimi ve fasikülasyonlar gibi pozitif tip bulgular, hipoaljezi, hipoestezi, paralizi, hipo/anhidrozu gibi negatif tip bulgular vardır^{73,74}.

Nöropatik ağrı patofizyolojisinde santral ve periferik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ektopik spontan nöronal deşarj, nosiseptör sensitizasyonu, sempatik afferent coupling, katekolamin hipersensitivitesi, periferik sinir de trunkal inflamasyon periferik

mekanizmalardan sorumlu tutulmaktadır. Öte yandan, spinal kord reorganizasyonu, santral sensitizasyon, disinhibisyon ve inen yollarda disfonksiyon ise sorumlu tutulan santral mekanizmalardandır. Nöropatik ağrı kliniğinin yaklaşık yarısında arka planda otoimmün, enfeksiyöz ve inflamatuvar hadiselerin mevcudiyeti düşünülmele birlikte ATP artışı, sodyum potasyum ve kalsiyum kanalı disfonksiyonları, bradikinin, TNF, interlokin 1 ve 6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler ve nöral büyüme faktörü (NGF), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3-4-5, glutamat, opioid, histamin mediyatörler de sensitizasyonu artırabilmektedir. Buna ek olarak periferel dokularda aktive olmuş fibroblastlar üzerinden gerçekleşen bu süreçte oluşan sitokinler, nitrik oksit ve serbest radikaller, schwann hücrelerinde myelin ve sinir dokusunda hasara, ödeme ve inflamasyona sebep olur⁷⁵⁻⁷⁷.

Majör kininlerden olan bradikinin, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden doku travması, inflamasyon, düşük pH ve anoksi gibi patolojik stimulanlar etkisiyle denovo sentezlenmektedir ve düz kas kasılması, glandüler sekresyon, immün hücre stimülasyonundan sensöryal ve sempatik nöronların aktivasyonuna kadar geniş yelpazede etkileri mevcuttur. Uzun yıllardır endojen kaynaklı en potent allojenik substant olduğu bilinmele birlikte etkilerini nöronlardaki B1 ve B2 (bradikinin 1 ve 2) reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır. Bradikinin reseptörleri sensöryal duyu terminallerinde ve dorsal kök gangliyonlarında bulunmaktadır, çoğu mekanizmada B1 reseptörü B2'ye nazaran daha pasif bir rol almaktadır. B1 reseptörü normal koşullarda dokularda bulunmaz, ancak bir doku hasarı sonrasında nöral büyüme faktörü (NGF) ile tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi sitokinler varlığında aktive olur. B2 reseptörü ise normal dokularda ve dorsal kök gangliyonlarında bulunurken duyusal sinir hasarında B2 reseptör seviyesi düşer ve dorsal kök gangliyonlarında B1 reseptörleri ortaya çıkmaya başlar. B2'den B1'e fenotipik kayma görülür. B2 reseptörü ile uyarılan sensöryal nöronlar, ön planda sodyum kanalı uyarısı ve diğer hücre içi mesajcılar (fosfolipaz c, diaçilgliserol, inozitoltrifosfat, protein kinaz c ve kalsiyum iyonu) ile membran geçirgenliğini değiştirerek anında depolarize olur. Visseral nöronlarda ise siklik AMP üzerinden kalsiyum bağımlı potasyum kanalları inhibisyonu ile uyarana verilen artmış yanıtı sebep olur. Böylelikle bradikinin, periferel hiperaljezi fenomeni ve nosiseptör sensitizasyonunda büyük rol oynamaktadır. Normalde uyarılara karşı duyarsız olan periferel nöral fiberler (sessiz nöronlar), inflamasyonla birlikte bradikinin reseptör aktivasyonu ile duyarlı hale gelerek ağrının normalde olduğundan daha fazla algılanmasına sebep olur. Bu uyarılma ile substance P ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınmasını sağlar. Yine bu nöropeptidler ve inflamasyonla artan IL-1 ve

IL-2 düzeyleri lokal olarak reseptör sensitizasyonu ve hiperaljezide rol oynar. Artan reseptör uyarısını, proteolitik enzimlerin degradasyonu ve siklik GMP artışına sekonder salınan nitrik oksitin B2 reseptör desensitizasyonu ile sınırlamaya çalışır. Ancak doku hasarı sırasında reseptör desensitizasyonun olup olmadığı ya da ne kadar olduğu hala tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir. Aynı zamanda lokal olarak desensitizasyona sebep olacak bradikinin seviyesine ulaşılmamış olabilir. B1 reseptörü ise B2 reseptörünün başlattığı hiperaljezi ve sensitizasyon devam etmesinde rol oynamaktadır⁷⁸⁻⁸¹.



Şekil 5: Bradikinin reseptörleri ve etkileri⁷⁸

2.2.3. Klinik özellikler ve tanı

Santral veya periferik sinir sisteminde primer lezyon veya disfonksiyona bağlı ortaya çıkan ağrı olarak da tanımlanan nöropatik ağrı bir uyarın varlığında ortaya çıkabileceği gibi, spontan olarak herhangi bir uyarı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrısı olan hastalar, farklı sıklık ve sırayla negatif ve pozitif bulgularla sağlık kuruluşuna başvururlar. Pozitif bulgular sistemin hiperaktivitesini belirtirken negatif bulgular hipofonksiyonu anlatır. Klinikte negatif ve pozitif semptomların varlığı akla bu tanıyı getirmelidir. Nöroseptif ağrısı olanlar da benzer şikayetler ile başvurdukları için bu şikayetler non-spesifiktir^{82,83}.

Pozitif semptomlarda yatma, batma, bıçak saplanır tarzda elektriklenme gibi ve karıncalanma gibi hislerin yanı sıra sürekli veya intermitant, spontan veya uyarılmış karakterde,

şiddeti hafiften çok şiddetliye kadar varyasyon gösteren ağrı birlikteliği vardır. Negatif semptomlar ise ağrısızdır, derin tendon refleksi kaybı, güçsüzlük, iğne batması ve dokunma, titreşim, sıcaklık algısının azalması gibi fizik muayene bulguları ile belirlenebilir⁸⁴.

Tablo 2: Nöropatik ağrı, negatif ve pozitif semptomlar⁸⁵

Negatif semptom/bulgular	
Hipoestezi	Ağrısız uyaran hissinde azalma
Hipoaljezi	Ağrılı uyaran hissinde azalma
Uyuşma	
Pozitif semptom/bulgular	
Parestezi	Keçelenme, karıncalanma gibi ağrısız somatik anormal his
Dizestezi	Ağrılı karıncalanma, iğneleme gibi uyarandan bağımsız duyu algılamasındaki bozukluk
Allodini	Ağrısız bir uyarının sebep olduğu ağrı
Hiperaleji	Ağrılı bir uyarının sebep olduğu artmış ağrı

Tanı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Hastalarda tutulan duyu bölgesine göre farklı duyuusal, motor ve otonomik fonksiyon değişiklikleri ile başvurulabilir. Duyu muayenesinde hastanın dokunma, batma, basınç, titreşim, ısı karşısında gösterdiği yanıtlar değerlendirilir. Tanıda spesifik test yokluğundan dolayı fonksiyon değerlendirmek için elektromiyografi (EMG) ve ön tanı belirlemek açısından semptomların ve klinik muayenelerin derlendiği birtakım testler kullanılır. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirilmesinde görsel analog skala, sözel tarif skalaları, sayısal değerlendirme, yüz ifadesi ve dermatom ağrı skalaları kullanılabilir. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirilmesindeyse McGill ağrı anketi, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathique 4 (DN4), hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı gibi değerlendirme ölçütleri kullanılırken objektif değerlendirme için davranışsal, fizyolojik, nörofarmakolojik ve nörolojik ölçümler esas alınır. Bu yöntemlerin farklı kombinasyonları ile ağrının natürü çeşitlendirilir^{73,81,86}.

2.2.4. Nöropatik ağrıda tedavi

Tedavi öncelikle etiyolojide sebep olan faktör yönelik olmalıdır. Tedavide başvuru şikayetlerinin ve semptomlarının azalması, hastanın bozulan hayat kalitesinin artırılması amaçlanmalıdır. Günlük pratikte tedavi seçiminde fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü kooperasyonu ile TENS, akupunktur, vibrasyon, masaj, egzersiz gibi modalitelere, özellikle yaşlı hastalarda kullanılan bilişsel-davranışsal tedavilere, nöropatik ağrı tedavisinde temeli oluşturan antikonvülzan, antidepressan, opioid ve topikal ajanların yer aldığı farmakolojik tedavilere başvurulmaktadır^{73,77}.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma tek merkezli, prospektif, kesitsel bir anket çalışmasıdır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 1 Eylül 2023 tarihli 2023/4485 sayılı kararı onayı ile çalışmaya başlanılmıştır. Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine başvuran Herediter Anjiyoödem (HAÖ) tanılı 18-65 yaş grubu 41 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık, kullandıkları medikasyonlar), herediter anjiyoödem tipi, semptom başlangıç yaşı, tanı aldıktan itibaren geçen süre, atak ve uzun süreli profilaksi tedavisi ve dozları, atak sıklığı kaydedilmiştir.

Hastalardan yaş, cinsiyet, meslek, medeni hal vb gibi demografik verilerin ve sıklık, şiddet, lokalizasyon, eşlik eden ek şikayetler gibi ağrının niteliği ve niceliğini belirleyen sayısal derecelendirme anketini (Kısa Ağrı Envanteri) doldurmaları istenmiştir. HAÖ'nün hastaların duyu durumundaki değişiklikleri, depresyonun şiddeti ve semptomlarını değerlendiren, intihar isteği, hayattan zevk alma, umutsuzluk, kırılganlık, cezalandırma, pişmanlık, iştah gibi konuların yer aldığı her birinin sıfır ile üç arasında puanlandığı 21 sorudan oluşan psikometrik testini (Beck Depresyon Ölçeği) doldurmaları; hasta sağlığının, hayat kalitesinin bir göstergesi olan alt başlıklarıyla birlikte toplamda 11 ana sorudan oluşan ve fiziksel fonksiyon, fiziksel ve emosyonel rol güçlüğü, enerji, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı parametreleri ile değerlendirme sağlayan Kısa Form-36 (SF-36) yaşam kalite testini doldurmaları istenmiştir.

Hekim gözetiminde nöropatik ağrı için ön değerlendirme, ağrı ve duyu değerlendirmesi (allodini ve pin prick testi) için kullanılan sayısal derecelendirme, uyuşma, batma, karıncalanma gibi nöropatik ağrı sorgusu için kullanılan LANSS anketi doldurulmuştur. Öncelikle bu ankette 24 üzerinden 12 ve üzeri puan alan hastalar Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji bölümüne yönlendirilerek nöropatik ağrı açısından uzman hekimlerce değerlendirilmesi istenmiş ve bir defaya mahsus HAÖ ataklarından önce ve sonra LANSS anketinin evde kendisi tarafından uygulanan formu olan Self-LANSS skor testini doldurması istenmiştir. Algoloji bölümüne yönlendirilen hastalardan, algoloji bölümü hekimlerince değerlendirildikten sonra ağrı şiddeti, sıklığı, ağrıya eşlik eden bulguları, Beck

Depresyon Ölçeği ve SF-36 testlerini doldurmaları ve algoloji görüşü sonrasında hastaların ağrı sıklık, şiddet, hayat kalitesi ve duyu durum değışiklikleri kaydedilmiştir.

3.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS 29.0 (IBM SPSS version 29.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değışkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliğı varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak test edilmiştir. Değışkenlere ait tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \bar{x} Standart sapma, Medyan (Min-Maks) ve frekanslar n (%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli kantitatif değışkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test, One sample t test, Independent t test, Mann-Whitney U test ve Wilcoxon Signed Rank test kullanılarak yapılmıştır. Nitel değışkenlerin analizinde beklenen değerler dikkate alınarak Ki-Kare Test (Continuity Correction) test kullanılmıştır.

Çalışmanın tamamında $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.

3.3. Çıkar çatışması

Yazar ve sorumlu tez danışmanı bu tez çalışmasının içeriğı ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde yürütülen bu çalışmaya toplam 41 HAÖ hastası katılmıştır. Hastaların 16(%39.0)'sı erkek ve 25(%61.0)'i kadındır. Tip 1 HAÖ hastaların sayısı 24(%58.5), Tip 2 HAÖ hastaların sayısı 17(%41.5)'dir. Kısa dönem profilaksisi için 17 hasta (%41.5) sadece icatibant, 20 hasta (%48.8) icatibant ve cinryze tedavisi almaktayken 4 hasta (%9.8) medikasyonsuz takip edilmektedir. Uzun dönem profilaksi için hastaların 5(%12.2)'i danazol, biri (%2.4) cinryze kullanmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 40.29±12,56 yıldır. Hastaların 25(56.1%)'inde haftada bir veya daha az atak, 7(%17.1)'sinde haftada iki atak, 7(%17.1)'sinde haftada üç atak, 2(%4.9)'sinde haftada dört atak gözlemediği ve 2(%4.9)'sinde hiç atak gözlenmediği tespit edilmiştir.

Hastaların genel değerlendirme özelliklerine ait gözlem sayıları ve % değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların genel değerlendirme özelliklerine ait gözlem sayıları, n (%)

Değişkenler	n	%
Hastalık Tipi		
Tip 1	24	58.5
Tip 2	17	41.5
Cinsiyet		
Erkek	16	39.0
Kadın	25	61.0
Atak Sıklığı		
Atak yok	2	4.9
Haftada birden az	13	31.7
Haftada bir atak	10	24.4
Haftada iki atak	7	17.1
Haftada üç atak	7	17.1
Haftada dört atak	2	4.9
HAÖ için aldıkları ilaçlar		
İcatibant	17	41.5
İcatibant + Cinryze	20	48.8
Tedavisiz	4	9.8
HAÖ uzun dönem profilaksi		
Danazol	5	12.2
Cinryze*	1	2.4

*Haftada dörtten fazla atak gören bir hastamızda USP olarak kullanılmaktadır.

Hastaların komorbid hastalıkları ve bu hastalıklar için kullanmış oldukları ilaçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Komorbid hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar

Değişkenler	n	%
Komorbid hastalık		
Anksiyete bozukluğu	7	14.9
Hipertansiyon	5	10.6
Diabetes Mellitus	2	4.3
Koroner arter hastalığı	2	4.3
Hipotiroidi/hipertiroidi	2	4.3
Astım	1	2.1
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	1	2.1
Hiperlipidemi	1	2.1
Yok	26	55.3
Komorbid hastalık için aldıkları ilaçlar		
Anti hipertansif	4	7.8
SSRI	4	7.8
SNRI	3	5.9
Proton pompa inhibitörü	3	5.9
Anti agregan	3	5.9
Oral antidiyabetik ve insülin	2	4
Levotroksin	2	4
İmmüsupresif ilaç (anti-TNF ve azatioprin)	1	2
Statin	1	2
Benzodiazepin	1	2
İlaç kullanmıyor	26	51

Çalışmaya katılan 41 hastanın 13(31.7%)'ünde LANSS değerinin 12 ve üstü olduğu saptanmış ve hastalar algolojiye yönlendirilmiştir. Yönlendirilen hastaların 4(%9.8)'üne tedavi başlanmıştır. İlgili veriler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Algolojiye yönlendirilme durumu (n, %)

Algolojiye yönlendirilen		
Tedavi gereksinimi olmayan	5	12.2
Hasta uyumsuzluğu yaşanan	4	9.8
Tedavi alan	4	9.8
Algolojiye yönlendirilmeyen	28	68.3

Hastaların LANSS değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve tedavi öncesi-sonrası S-LANSS değeri karşılaştırmaları Tablo 6'da verilmiştir. Bu sonuçlara göre LANSS değeri bir artış eğiliminde olup tedavi sonrası S-LANSS değeri, tedavi öncesi S-LANSS değerinden daha yüksek bulunmuştur. LANSS ile tedavi öncesi S-LANSS arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.878). LANSS ile tedavi sonrası S-LANSS arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.893). Tedavi öncesi S-LANSS ile tedavi sonrası S-LANSS arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.416).

Tablo 6: LANSS değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	AO±SS	Medyan (Min-Maks)
LANSS (L)	9.41±6.60	8.0(0.0-21.0)
Tedavi öncesi S-LANSS (ÖSL)	17.45±4.56	17.0(12.0-24.0)
Tedavi sonrası S-LANSS (SSL)	17.20±6.41	18.0(8.0-24.0)
$p^{L-ÖSL}$		0.878 ^ε
p^{L-SSL}		0.893 ^ε
$p^{ÖSL-SSL}$		0.416 ^ε

^ε: Wilcoxon Signed Test

Hastalık tiplerine göre tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırma sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre hastalık tiplerine göre cinsiyetlerin gruplara dağılımları homojendir ($p=0.574$). Tip. 1 ve Tip 2 hastaların yaş değişkeni bakımından homojen olduğu tespit edilmiştir. Tip 1 ve Tip 2 hastalarının yaş ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.251$). Atak sayıları ile hastalık tipleri arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.769$). LANSS ve tedavi öncesi S-LANSS değerleri bakımından da Tip 1 ve Tip 2 hastaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (sırasıyla, $p=0.979$, $p=0.28$, $p=0.123$).

Tablo 7: Hastalık Tiplerine göre tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Tip 1 n=24 (%56)	Tip 2 n=17 (%44)	Total n=41 (%100)	<i>p</i>
Cinsiyet				
E	8(%33.3)	8(%47.1)	16(%39.0)	0.574 [§]
K	16(%66.7)	9(%52.9)	25(%61.0)	
Atak Sayısı				
Atak yok	2(%8.3)	0(%0.0)	2(%4.9)	0.769 ^{&}
Haftada birden az	6(%25.0)	7(%41.2)	13(%31.7)	
Haftada bir	6(%25.0)	4(%23.5)	10(%24.4)	
Haftada iki	4(%16.7)	3(%17.6)	7(%17.1)	
Haftada üç	4(%16.7)	3(%17.6)	7(%17.1)	
Haftada dört	2(%8.3)	0(%0.0)	2(%4.9)	
Yaş	38.37±12.20 40.5(19.0-65.0)	43.0±12.92 40.0(23.0-63.0)	40.29±12.56 40.0(19.0-65.0)	0.251 [£]
LANSS	10.50±6.82 8.5(0.0-21.0)	7.88±6.14 8.0(0.0-19.0)	9.41±6.60 8.0(0.0-21.0)	0.281 [#]
Tedavi öncesi S-LANSS	18.44±4.44j 18.0(13.0-24.0)	13.0±1.41 13.0(12.0-14.0)	17.45±4.56 17.0(12.0-24.0)	0.123 [#]
Tedavi sonrası S-LANSS	17.20±6.41 18.0(8.0-24.0)	-	17.20±6.41 18.0(8.0-24.0)	-

[§]: Ki-Kare Test (Continuity Correction). [£]: Independent t test. [#]: Mann-Whitney U test, [&]: Fisher Freeman Halton Exact test

Kısa Ağrı Envanteri Ölçeğine ait maddelere verilen cevapların tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Kısa Ağrı Envanteri Ölçek sonuçları

Sorular	n	%	AO±SS	Medyan (Min-Maks)
Medeni hal				
Hiç evlenmemiş	10	24.4		
Evli	26	63.4		
Eşi ölmüş	3	7.3		
Boşanmış	2	4.9		
Eğitim durumu				
Okur yazar değil	3	7.3		
İlkokul mezunu	15	36.6		
Ortaokul mezunu	7	17.1		
Lise mezunu	6	14.6		
Yüksekokul mezunu	4	9.8		
Üniversite mezunu	6	14.6		
Meslek				
Ev hanımı	18	43.9		
Esnaf	7	17.1		
Sanayide çalışan	5	12.2		
Kamu memuru	5	12.2		
Emekli	3	7.3		
Uzun yol şoförü	2	4.9		
Öğrenci	1	2.4		
İş durumu tanımlaması				
Ev dışında çalışıyorum (tüm gün)	13	31.7		
Ev dışında çalışıyorum (yarım gün)	4	9.7		
Evde çalışıyorum	3	7.3		
Emekli oldum	3	7.3		
İşsizim	18	43.9		
Şu anki hastalığınızdan dolayı ağrınız oldu mu?				
Evet	32	78.0		
Hayır	8	19.5		
Emin değilim	1	2.4		
İlk tanı aldığınızda ağrı şikayetlerinizden biri miydi				
Evet	31	75.6		
Hayır	9	22.0		
Emin değilim	1	2.4		
Ameliyat oldunuz mu?				
Hayır	35	85.4		
Evet	6	14.6		
Apendektomi	2	4.9		
Aort valv replasmanı	1	2.4		
El bileğinde kistektomi	1	2.4		
Sezaryen	1	2.4		
Herni	1	2.4		
Son bir hafta içinde ağrınız oldu mu?				
Evet	18	43.9		
Hayır	23	56.1		
Son bir hafta içinde ağrınız için ilaç aldınız mı?				
Evet	26	63.4		
Hayır	15	36.6		
Her gün olan ve tedavi gerektiren bir ağrınız var mı?				
Evet	14	34.1		
Hayır	27	65.9		

Tanı aldığınızdan beri ne kadar zaman geçti? (Yıl)	11.35±5.56	12.0(0.20-22.0)
Geçen hafta yaşadığınız en şiddetli ağrıya değer biçin		7.0(0.0-10.0)
Geçen hafta yaşadığınız en az şiddetli ağrıya değer biçin		4.0(0.0-10.0)
Geçen hafta yaşadığınız ağrıların ortalamasına değer biçin		5.0(0.0-10.0)
Şu anda hissettiğiniz ağrıya değer biçin		1.0(0.0-10.0)

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Kısa ağrı envanterinde, son dönemde ağrı kesici almasını gerektirecek kadar ağrısı olan 34 hastanın teste devam etmeleri üzerine ağrının lokalizasyonu, ağrı kesici yanıtı, ağrıyı tetikleyen ve geriletken sebepler, ağrının batıcı, yakıcı, uyuşuk, sürekli olması gibi karakteri açısından yönlendirilen sorulara verilen cevaplar ile Tablo 9'daki veriler elde edilmiştir.

Tablo 9: Kısa Ağrı Envanteri ağrı karakteristiği verileri

Sorular	n	%	AO±SS
Ağrı hissedilen bölgeler			
Üst ekstremité	19	31.7	
Alt ekstremité	17	28.3	
Abdomen	12	20.0	
Baş boyun bölgesi	8	13.3	
Omurga	4	6.7	
Ağrınızı azaltmak için ne yaparsınız?			
NSAİİ	22	37.3	
İstirahat	19	32.3	
Sıcak	9	15.3	
Herhangi bir şey yapmam	9	15.3	
Ağrınızı neler artırır?			
Egzersiz	23	46.9	
Stres	15	30.6	
Soğuk	7	14.3	
Travma	1	2.0	
Baharat	1	2.0	
Herhangi bir şey artırmaz	2	4.1	
Aldığınız tedaviler ağrınızı ne kadar azalttı?			7.0(0.0-10.0)
Ağrı kesicinin etkisi ne kadar sürdü?			
İlaç yardımcı olmadı	2	5.9	
2 saat	2	5.9	
3 saat	6	17.6	
4 saat	2	5.9	
5-12 saat	9	26.4	
12 saatten fazla	4	11.8	
Ağrı kesici almadım	9	26.4	
Ağrıların tedaviye bağlı olduğunu düşünüyor musunuz?			
Evet	9	26.4	
Hayır	25	73.6	
Ağrıların kaynağı şu anki hastalığınız mı kaynaklanıyor?			
Evet	25	73.6	
Hayır	9	26.4	
Ağrılar başka bir hastalıktan mı kaynaklanıyor?			
Evet	7	20.5	
Hayır	27	79.5	
Baş edilebilir bir ağrı mı?			
Evet	19	55.9	
Hayır	15	44.1	

Zonklayıcı bir ağrı mı?		
Evet	19	55.9
Hayır	15	44.1
Ateş edilmiş gibi bir ağrı mı?		
Evet	5	14.7
Hayır	29	85.3
Bıçak saplanır gibi bir ağrı mı?		
Evet	21	61.7
Hayır	13	38.3
Kemirici bir ağrı mı?		
Evet	7	20.5
Hayır	27	79.5
Keskin bir ağrı mı?		
Evet	18	52.9
Hayır	16	47.1
Yumuşak bir ağrı mı?		
Evet	12	35.3
Hayır	22	64.7
Yakıcı bir ağrı mı?		
Evet	15	44.1
Hayır	19	55.9
Bitkin düşürücü bir ağrı mı?		
Evet	22	35.3
Hayır	12	64.7
Yorucu bir ağrı mı?		
Evet	28	82.4
Hayır	6	17.6
Delici bir ağrı mı?		
Evet	6	17.6
Hayır	28	82.4
Devamlı rahatsız edici bir ağrı mı?		
Evet	15	44.1
Hayır	19	55.9
Uyuşukluk oluşturan bir ağrı mı?		
Evet	15	44.1
Hayır	19	55.9
Berbat bir ağrı mı?		
Evet	16	47.1
Hayır	18	52.9
Dayanılmaz bir ağrı mı?		
Evet	16	47.1
Hayır	18	52.9
Ağrılarınız genel aktivitelerinizi ne denli etkiledi?		5.0(0.0-10.0)
Ağrılarınız ruh durumunuzu ne denli etkiledi?		5.5(0.0-10.0)
Ağrılarınız yürümenizi ne denli etkiledi?		6.5(0.0-10.0)
Ağrılarınız normal işlerinizi ne denli etkiledi?		6.0(0.0-10.0)
Ağrılarınız insan ilişkilerinizi ne denli etkiledi?		3.0(0.0-10.0)
Ağrılarınız uykunuzu ne denli etkiledi?		5.0(0.0-10.0)
Ağrılarınız hayattan zevk almanızı ne denli etkiledi?		5.5(0.0-10.0)
Ağrılarınız için ne zaman ilaç alırsınız?		
Düzenli olarak	5	14.7
Sadece gerekli olduğu zaman	28	82.4
Ağrı için ilaç almam	1	2.9
Bir günde ağrınız için ne kadar ilaç alırsınız?		
Her gün değil	16	47.1
Günde 1-2 kez	16	47.1
Günde 3-4 kez	2	5.8

Ağrınız için daha güçlü ilaçlara ihtiyaç duyuyor musunuz?		
Evet	16	47.1
Hayır	12	35.3
Emin değilim	6	17.6
Doktorunuz yazdığından daha fazla ilaca ihtiyaç duyuyor musunuz?		
Evet	7	20.6
Hayır	20	58.8
Emin değilim	7	20.6
Çok fazla ağrı kesici kullanmak sizi ağrıdan koruyor mu?		
Evet	4	11.8
Hayır	21	61.7
Emin değilim	9	26.4
Kullandığınız ilaçlardan dolayı yan etki ile karşılaştınız mı?		
Evet	8	23.5
Hayır	25	73.6
Emin değilim	1	2.9
Aldığınız ilaçlar hakkında daha fazla bilgiye ihtiyacınız var mı?		
Evet	14	41.2
Hayır	20	58.8
Ağrılarınızı rahatlatmak için başka yöntemler var mı?		
Sıcak kompres	18	52.9
Ağrı kesici	4	11.8
İlgi dağıtıcı aktiviteler	3	8.8
Gevşeme teknikleri	3	8.8
Soğuk kompres	2	5.9
Masaj	2	5.9
İstirahat	2	5.9
Ağrılarınız için doktorumun yazmadığı ilaçları alıyor musunuz?		
Hayır	29	70.7
NSAİİ	7	20.6
Parol	5	14.7

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Beck Depresyon Ölçeğine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 10'da verilmiştir. Katılımcıların Beck Depresyon ölçeğinden alacakları puanların toplamı en fazla 63 en az sıfırdır. Çalışmaya katılan 41 kişinin Beck Depresyon ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması 14.97 ± 8.62 'dir. En düşük puan 2 ve en yüksek puan 34 olarak tespit edilmiştir. Puanlara ait medyan değeri 13.0'tür. Ölçek puanlarına göre hastaların 13(%31.7)'ü Minimal, 16(%39.0)'sı Hafif, 9(%22.0)'u Orta ve 3(%7.3)'ü Şiddetli depresyon sınıfında yer almıştır.

Tablo 10: Beck Depresyon Ölçeği Sonuçları

Beck Depresyon Ölçeği	n(%)	AO \pm SS	Medyan (Min-Maks)
Total Puan	41(%100.0)	14.97 \pm 8.62	13.0(2.0-34.0)
Beck Depresyon Ölçek puanına göre sınıflama			
Minimal	13(%31.7)	6.92 \pm 2.21	8.0(2-9)
Hafif	16(%39.0)	12.81 \pm 2.19	13.0(10-16)
Orta	9(%22.0)	24.55 \pm 4.39	26(17-29)
Şiddetli	3(%7.3)	32.66 \pm 1.52	33.5(31-34)

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

SF 36 ölçeğine ait gözlem değerleri ve % değerleri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: SF 36 ölçeğine ait gözlem değerleri

Maddeler	n	%
Genel sağlık durumunuz		
İyi	15	36.6
Orta (fena değil)	22	53.7
Kötü	4	9.8
Bir yıl öncesine göre sağlık durumunuz		
Daha iyi	1	2.4
Biraz iyi	4	9.8
Hemen hemen aynı	26	63.4
Biraz daha kötü	6	14.6
Çok daha kötü	4	9.8
Sağlığımız koşma, eşya kaldırma gibi zorlu aktiviteleri kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	5	12.2
Biraz kısıtlıyor	23	56.1
Hayır kısıtlamıyor	13	31.7
Sağlığımız masa kaldırmak gibi orta zorlu aktiviteleri kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	5	12.2
Biraz kısıtlıyor	18	43.9
Hayır kısıtlamıyor	18	43.9
Sağlığımız ağır kaldırma ve yük taşımaya kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	9	14.6
Biraz kısıtlıyor	21	51.2
Hayır kısıtlamıyor	14	34.1
Sağlığımız çok sayıda merdiven çıkmayı kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	6	14.6
Biraz kısıtlıyor	21	51.2
Hayır kısıtlamıyor	14	34.1
Sağlığımız tek bir merdiven basamağını çıkmayı kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	4	9.8
Biraz kısıtlıyor	5	12.2
Hayır kısıtlamıyor	32	78.0
Sağlığımız öne eğilme, çömelme veya diz çökmeyi kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	7	17.1
Biraz kısıtlıyor	14	34.1
Hayır kısıtlamıyor	20	48.8
Sağlığımız iki kilometreden çok yürümeyi kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	8	19.5
Biraz kısıtlıyor	17	41.5
Hayır kısıtlamıyor	16	39.0
Sağlığımız bir kilometre yürümeyi kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	6	14.6
Biraz kısıtlıyor	12	29.3
Hayır kısıtlamıyor	23	56.1
Sağlığımız 100 metre yürümeyi kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	1	2.4
Biraz kısıtlıyor	8	19.5
Hayır kısıtlamıyor	32	78.0
Sağlığımız kendi başına banyo yapma ve giyinmeyi kısıtlıyor mu?		
Çok kısıtlıyor	1	2.4
Biraz kısıtlıyor	2	4.9
Hayır kısıtlamıyor	38	92.7

Çalışma hayatınızda veya aktivitelerde geçirdiğiniz zamanı azalttınız mı?		
Evet	16	39.0
Hayır	25	61.0
Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?		
Evet	20	48.8
Hayır	21	51.2
Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?		
Evet	18	43.9
Hayır	23	56.1
Çalışma yaşamınızda veya aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi?		
Evet	17	41.5
Hayır	24	58.5
Duygusal sorunlar nedeniyle çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?		
Evet	12	29.3
Hayır	29	70.7
Duygusal sorunlar nedeniyle arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?		
Evet	17	41.5
Hayır	24	58.5
Duygusal sorunlar nedeniyle çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?		
Evet	22	53.7
Hayır	19	46.3
Sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?		
Hiç etkilemedi	12	29.3
Çok az	6	14.6
Orta derecede	14	34.1
Epeyce	5	12.2
Çok fazla	4	9.8
Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?		
Hiç olmadı	3	7.3
Çok az	3	7.3
Az	6	14.6
Orta derecede	22	53.7
Çok	4	9.8
Pek çok	3	7.3
Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi?		
Hiç etkilemedi	12	29.3
Biraz etkiledi	11	26.8
Orta derecede etkiledi	12	29.3
Epey etkiledi	6	14.6
“Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum”		
Kesinlikle doğru	14	34.1
Çoğunlukla doğru	7	17.1
Emin değilim	10	24.4
Çoğunlukla yanlış	7	17.1
Kesinlikle yanlış	3	7.3
“Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım”		
Kesinlikle doğru	5	12.2
Çoğunlukla doğru	13	31.7
Emin değilim	11	26.8
Çoğunlukla yanlış	6	14.6
Kesinlikle yanlış	6	14.6

“Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum”		
Kesinlikle doğru	6	14.6
Çoğunlukla doğru	6	14.6
Emin değilim	14	34.1
Çoğunlukla yanlış	6	14.6
Kesinlikle yanlış	9	22.0
“Sağlığım mükemmel”		
Kesinlikle doğru	2	4.9
Çoğunlukla doğru	7	17.1
Emin değilim	12	29.3
Çoğunlukla yanlış	10	24.4
Kesinlikle yanlış	10	24.4
Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?		
Sürekli	2	4.9
Çoğu zaman	7	17.1
Epey zaman	2	4.9
Bazen	14	34.1
Ara sıra	8	19.5
Hiçbir zaman	8	19.5
Çok sinirli biri mi oldunuz?		
Sürekli	1	2.4
Çoğu zaman	8	19.5
Epey zaman	2	4.9
Bazen	13	31.7
Ara sıra	11	26.8
Hiçbir zaman	6	14.6
Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?		
Sürekli	1	2.4
Çoğu zaman	3	7.3
Bazen	4	9.8
Ara sıra	8	19.5
Hiçbir zaman	25	61.0
Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?		
Sürekli	6	14.6
Çoğu zaman	15	36.6
Epey zaman	5	12.2
Bazen	12	29.3
Ara sıra	2	4.9
Hiçbir zaman	1	2.4
Çok enerjik oldunuz mu?		
Sürekli	4	9.8
Çoğu zaman	6	14.6
Epey zaman	5	12.2
Bazen	12	29.3
Ara sıra	12	29.3
Hiçbir zaman	2	4.9
Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?		
Sürekli	4	9.8
Çoğu zaman	6	14.6
Epey zaman	3	7.3
Bazen	16	39.0
Ara sıra	11	26.8
Hiçbir zaman	1	2.4

Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?		
Sürekli	5	12.2
Çoğu zaman	9	22.0
Epey zaman	2	4.9
Bazen	11	26.8
Ara sıra	13	31.7
Hiçbir zaman	1	2.4
Mutlu bir insan oldunuz mu?		
Sürekli	4	9.8
Çoğu zaman	12	29.3
Epey zaman	7	17.1
Bazen	13	31.7
Ara sıra	4	9.8
Hiçbir zaman	1	2.4
Yorgunluk hissettiniz mi?		
Sürekli	6	14.6
Çoğu zaman	13	31.7
Epey zaman	2	4.9
Bazen	10	24.4
Ara sıra	10	24.4
Sağlığımız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı?		
Sürekli	3	7.3
Çoğu zaman	8	19.5
Bazen	15	36.6
Ara sıra	6	14.6
Hiçbir zaman	9	22.0

SF 36 ölçeğinin alt boyutlarına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 12’de özetlenmiştir. Alt boyutların Tip 1 ve Tip 2 ye göre değişimleri incelendiğinde Fiziksel Fonksiyon alt boyutunun ortalama değerinin Tip 2’de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fiziksel Fonksiyon alt boyutu bakımından Tip ve Tip 2 hastalar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.018$). Ağrı alt boyutu bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.047$). Tip 2 hastaların ortalama ağrı değeri Tip 1 hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. SF 36 ölçeğinin diğer alt boyutları bakımından Tip 1 ve Tip 2 hastalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 12: SF 36 alt boyutlar ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

Alt boyutlar	Total	Tip 1	Tip 2	$p^{\#}$
Fiziksel fonksiyon	61.78 $\bar{\pm}$ 19.88 65.0(3.0-90.0)	55.95 $\bar{\pm}$ 18.77 60.0(3.0-80.0)	70.0 $\bar{\pm}$ 18.95 75.0(35.0-90.0)	0.018
Fiziksel rol güçlüğü	56.70 $\bar{\pm}$ 41.08 75.0(0.0-100.0)	50.0 $\bar{\pm}$ 41.04 50.0(0.0-100.0)	66.17 $\bar{\pm}$ 40.44 75.0(0.0-100.0)	0.207
Emosyonel rol güçlüğü	58.63 $\bar{\pm}$ 30.63 67.0(0.0-100.0)	56.95 $\bar{\pm}$ 36.17 67.0(0.0-100.0)	61.0 $\bar{\pm}$ 21.32 67.0(0.0-100.0)	0.820
Enerji/Canlılık/Vitalite	44.51 $\bar{\pm}$ 17.34 45.0(5.0-75.0)	42.70 $\bar{\pm}$ 17.69 42.5(5.0-70.0)	47.05 $\bar{\pm}$ 17.05 45.0(5.0-75.0)	0.425
Ruhsal sağlık	64.0 $\bar{\pm}$ 16.34 68.00(20.0-88.0)	64.0 $\bar{\pm}$ 18.15 66.0(20.0-88.0)	64.0 $\bar{\pm}$ 13.92 68.0(20.0-80.0)	0.801
Sosyal işlevsellik	58.41 $\bar{\pm}$ 25.73 63.0(0.0-100.0)	55.41 $\bar{\pm}$ 26.36 63.0(0.0-88.0)	62.64 $\bar{\pm}$ 24.96 63.0(25.0-100.0)	0.538
Ağrı	56.73 $\bar{\pm}$ 21.76 58.0(13.0-100.0)	51.41 $\bar{\pm}$ 21.76 45.0(13.0-100.0)	64.23 $\bar{\pm}$ 20.01 68.0(23.0-100.0)	0.047
Genel sağlık algısı	41.21 $\bar{\pm}$ 14.82 40.0(15.0-65.0)	40.41 $\bar{\pm}$ 15.80 40.0(15.0-65.0)	42.35 $\bar{\pm}$ 13.70 45.0(15.0-60.0)	0.709

$\#$: Mann-Whitney U test

SF 36 Ölçeğinin Alt boyutlarının Türkiye popülasyonu için hazırlanan norm değerlerle⁸⁷ karşılaştırılmasına ait bulgular Tablo 13'te özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre erkek hastaların sırasıyla fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı değerleri ile norm değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.014$, $p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Erkek hastalar için bu değerler, norm değerlerin altında çıkmıştır. Erkek hastaların ruhsal sağlık değerleri ile norm değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.773$).

Kadın hastaların değerleri ile norm değerler karşılaştırıldığında kadın hastaların sırasıyla fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı değerleri ile norm değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.011$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Kadın hastalar için bu değerler, norm değerlerden daha düşük bulunmuştur.

Tablo 13: SF 36 Ölçeğinin Alt boyutlarının norm değerlerle karşılaştırılması

Değişkenler	Erkek			Kadın		
	Gözlem Değerleri	Norm Değerler	p	Gözlem Değerleri	Norm Değerler	p
Fiziksel Fonksiyon	65.62±17.68 70.0(35.0-90.0)	87.2 ± 17.1	0.000*	59.32±21.15 60.0(3.0-90.09)	80.6 ± 21.7	0.000*
Fiziksel Rol Güçlüğü	65.62±37.50 75.0(0.0-100.0)	89.8 ± 19.3	0.014&	51.00±42.98 50.0(0.0-100.0)	82.9 ± 28.6	0.007&
Emosyonel Rol Güçlüğü	68.93±25.74 67.0(0.0-100.0)	92.8 ± 15.1	0.002&	52.04±32.15 67.0(0.0-100.09)	89.0 ± 22.5	0.000&
Enerji/Canlılık/Vitalite	47.18±14.02 45.0(25.0-70.09)	65.7 ± 11.9	0.000*	42.80±19.26 45.0(5.0-75.0)	63.4 ± 13.7	0.000*
Ruhsal Sağlık	70.25±10.22 72.0(52.0-88.0)	71.0 ± 10.6	0.773*	60.0±18.36 64.0(20.0-88.0)	70.1 ± 11.4	0.011*
Sosyal İşlevsellik	63.43±20.09 69.0(25.0-100.0)	91.7 ± 12.8	0.000*	55.20±28.69 63.0(0.0-100.0)	90.1 ± 12.9	0.000*
Ağrı	63.87±19.31 63.0(23.0-100.09)	85.1 ± 16.4	0.000*	52.16±22.36 50.0(13.0-100.09)	81.0 ± 20.2	0.000*
Genel Sağlık Algısı	44.37±13.14 50.0(15.0-60.0)	73.6 ± 14.9	0.000*	39.20±15.72 40.0(15.0-65.09)	69.1 ± 16.9	0.000*

&: One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test, *: One sample t test, Norm değerler "Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. doi:10.1186/1471-2458-6-247"⁸⁷ makalesinden alınmıştır.

Tablo 14:Algoloji bölümüne yönlendirilen hastaların gözlem verileri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tip	Tanı yılı	Atak sıklığı	HAÖ medikasyonu	USP	Komorbid hastalık	Kullandığı ilaç	Beck Depr. Ölçeği	LANSS
Vaka #1	49	Erkek	1	9	Haftada bir	İcatibant	-	-	-	15	19
Vaka #2	44	Kadın	1	20	Haftada birden az	İcatibant + cinryze	Danazol	Anksiyete bozukluğu	SNRI	13	12
Vaka #3	32	Kadın	1	10	Haftada iki	İcatibant + cinryze	Cinryze	Anksiyete bozukluğu	SSRI	26	21
Vaka #4	42	Kadın	1	13	Haftada üç	İcatibant	-	Anksiyete bozukluğu, Hipotiroidi	SNRI, Levotroksin	12	18

Kısa Ağrı Envanteri, Beck Depresyon ve SF 36 ölçeği alt boyutlarının öncesi-sonrası karşılaştırma sonuçları Tablo 15 ve 16’da verilmiştir. Tablo 15’te verilen ilgili kısa envanter ölçeği maddelerinin, tedavi sonrası ortalama değerleri tedavi öncesi ortalama değerlerden daha düşük bulunmuştur. Ağrının gündelik hayata etkisi ve tedavilerin ağrıyı azaltma sorularında tedavi sonrası değerleri tedavi öncesi değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Kısa Envanter ölçeğinin maddelerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 15: Kısa Ağrı Envanteri ölçeğinin tedavi öncesi-sonrası değerleri

<i>Kısa Envanter</i>	<i>Öncesi</i>	<i>Sonrası</i>	<i>p^{&}</i>
Geçen hafta yaşadığımız en şiddetli ağrıya değer biçin	6.75±2.75 6.5(4.0-10.0)	4.5±2.38 4.5(2.0-7.0)	0.273
Geçen hafta yaşadığımız en az şiddetli ağrıya değer biçin	7.75±1.5 8.0(6.0-9.0)	3.5±1.73 3.0(2.0-6.0)	0.066
Geçen hafta yaşadığımız ağrıların ortalamasına değer biçin	6.25±2.62 5.5(4.0-10.0)	4.5±2.64 4.0(2.0-8.0)	0.357
Şu anda hissettiğiniz ağrıya değer biçin	4.75±4.92 5.0(0.0-9.0)	3.0±3.55 2.0(0.0-8.0)	0.593
Aldığınız tedaviler ağrınızı ne kadar azalttı?	6.5±4.35 7.5(1.0-10.0)	7.25±2.06 7.0(5.0-10.0)	0.593
Ağrılarınız genel aktivitelerinizi ne denli etkiledi?	6.75±3.20 8.0(2.0-9.0)	3.75±1.70 3.5(2.0-6.0)	0.144
Ağrılarınız ruh durumunuzu ne denli etkiledi?	5.5±3.87 6.5(0.0-9.0)	3.5±3.10 3.5(0.0-7.0)	0.157
Ağrılarınız yürümenizi ne denli etkiledi?	7.0±4.76 9.0(0.0-10.0)	7.0±2.94 7.5(3.0-10.0)	1.000
Ağrılarınız normal işlerinizi ne denli etkiledi?	5.75±4.19 6.5(0.0-10.0)	8.0±2.70 9.0(4.0-10.0)	0.109
Ağrılarınız insan ilişkilerinizi ne denli etkiledi?	7.25±4.85 9.5(0.0-10.0)	4.25±3.5 4.5(0.0-8.0)	0.273
Ağrılarınız uykunuzu ne denli etkiledi?	5.25±4.11 5.5(0.0-10.0)	3.75±3.86 3.0(0.0-9.0)	0.414
Ağrılarınız hayattan zevk almanızı ne denli etkiledi?	8.25±2.06 8.5(6.0-10.0)	3.5±3.51 3.5(0.0-7.0)	0.109

&: Wilcoxon Signed Test

Tablo 16’da Beck depresyon ölçeğinin toplamları incelendiğinde sonrası Beck depresyon toplam değerinin medyan değeri öncesinden daha yüksek bulunmuştur. Aradaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). SF 36 ölçeğinin alt boyutlarından Ruhsal Sağlık ve Sosyal İşlevsellik alt boyutlarının sonrası ortalama değerleri öncesinden daha yüksek bulunmuştur. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ağrı ve genel sağlık algısı alt boyutunun sonrası değerleri öncesi değerlerden daha düşük bulunmuştur. Aradaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 16: Beck Depresyon ve SF 36 ölçeği alt boyutlarının tedavi öncesi-sonrası değerleri

Ölçekler	Öncesi	Sonrası	$p^{\&}$
Beck Depresyon Ölçeği Toplam puanı	16.50 \mp 6.45 14.0(12.0-26.0)	15.50 \mp 4.50 17.0(9.0-19.0)	0.715
SF 36 Ölçeğinin Alt boyutları			
Fiziksel Fonksiyon	52.50 \mp 8.66 55.0(40.0-60.0)	48.75 \mp 18.87 42.5(35.0-75.0)	0.461
Fiziksel Rol Güçlüğü	56.25 \mp 31.45 50.0(25.0-100.0)	25.0 \mp 35.35 12.50(0.0-75.0)	0.285
Emosyonel Rol Güçlüğü	83.25 \mp 33.50 100.0(33.0-100.0)	33.25 \mp 27.35 33.0(0.0-67.0)	0.141
Enerji/Canlılık/Vitalite	48.75 \mp 17.50 47.5(30.0-70.0)	31.25 \mp 13.14 30.0(20.0-45.0)	0.144
Ruhsal Sağlık	60.0(23.09 60.0(32.0-88.0)	65.0 \mp 11.94 64.0(52.0-80.0)	0.854
Sosyal İşlevsellik	40.75 \mp 27.84 50.0(0.0-63.0)	47.25 \mp 18.50 38.0(38.0-75.0)	0.713
Ağrı	45.00 \mp 0.0 45.0(45.0-45.0)	30.25 \mp 11.29 28.0(20.0-45.0)	0.109
Genel Sağlık Algısı	32.5 \mp 13.22 35.0(15.0-45.0)	30.0 \mp 14.14 25.0(20.0-50.0)	0.854

&: Wilcoxon Signed Test

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Herediter anjiyoödem (HAÖ), bradikininin ilişkili, anjiyoödem atakları halinde seyreden, tedavisiz kaldığında mortal seyredebilen, prevalansının yaklaşık 1:50.000 ile 1:100.000 kişi olduğu tahmin edilen otozomal dominant geçiş gösteren oldukça nadir bir hastalıktır. Ataklar öncesinde vücudun farklı yerlerde şişlikler, karıncalanma, uyuşukluk, ağrı vb. prodromal belirtiler mevcuttur. Bu çalışmamızda hereditör anjiyoödem hastalık grubunda ağrının karakterinin belirlenmesi ve varsa nöropatik ağrı komponentinin anjiyoödem atakları ile ilişkisini ortaya koyarak hastaların hayat standartlarına etkisini araştırmak ve farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

HAÖ tanılı hastaların 16(%39.0)'sı erkek ve 25(%61.0)'i kadındır. Tip 1 HAÖ hastaların sayısı 24(%58.5), Tip 2 HAÖ hastaların sayısı 17(%41.5)'dir. Hastaların atakları sırasında oluşan şişlik ve ağrı ile etkilenen bölgeler sırasıyla üst ekstremité (%31.7), alt ekstremité (%28.3), abdomen (%20), baş boyun bölgesi (%13.3) olarak saptanmıştır. Tanıda gecikme yılı 11.35 ± 5.56 olarak saptanmıştır. Bu değerler literatürle uyumludur^{88,89}.

Banerji ve arkadaşlarının 445 hasta üzerinden yapmış olduğu ankette hastalara son 6 ay içerisinde geçirdikleri atak sayıları sorulmuş, hastaların %3.4'ü hiç atak geçirmediğini, %27.6'sı 1-3 atak, %23.1'i 4-6 atak, %20'si 7-12 atak ve %25.8'i 13 ve daha fazla sayıda atak geçirdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %4.9'unun hiç atak geçirmediği, %56.1'inin haftada en fazla bir, %17.1'inin haftada iki, %17.1'inin haftada üç ve %4.9'unun haftada 4 atak geçirdiği saptanmıştır⁹⁰.

Magerl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı, helikobakter pilori enfeksiyonu, çölyak ya da herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı olan hastalarda ağrıların, atakların sayısının ve şiddetinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışma grubumuzda tanı konulmamış gastrit sebebiyle proton pompa inhibitörü alan 3 hastamızın ikisi haftada bir, biri haftada 3 atak geçirdiğini ifade etmekteydi⁴¹.

Hastaların 18(%43.9)'i ev hanımı, 7(%17.1)'si esnaf, 5(%12.2)'i sanayi işçisi, 2(%4.9)'si uzun yol şoförüydü. 13(%31.7)'ünün tüm gün mesaide, 4(%9.7)'ünün yarım gün mesaide, 3(%7.3)'ünün evden çalıştığı, 18(%43.9)'inin işsiz olduğu saptandı.

Magerl ve arkadaşlarının 2020 yılında abdominal ağrı şikayeti de olan 81 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 41 hastanın HAÖ tanısı alırken yanlış tanı aldığı ve bu 41 hastadan 16(%40)'sının apendektomi olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda hastaların 32(%78)'sinin hastane başvurusunda ağrı şikayeti olduğu ve bu şikayetle 31 hastanın tanı aldığı saptanmıştır. Ayrıca 2 hastamızda apendektomi öyküsü bulunmaktadır⁹¹.

Leibovich-Nassi ve arkadaşlarının yaptığı, HAÖ tanılı 48 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada hastaların atak dönemi ve atak öncesi dönemde ağrı, şiddet, düşüklük ve işlev kaybı değerlendirilmiş ve özellikle abdominal ve ekstremitelerinde tutulumlarında atak döneminde, atak öncesi döneme göre tüm değerlerde anlamlı artış olduğu, ağrının prodromal bir belirti olarak sensitivitesinin %95-99, spesifitesinin %18-64 olduğu saptanmıştır⁹².

Magerl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %45'inin atak döneminde tek başına bradikinin reseptör antagonisti kullandıklarını ve bundan yarar gördüklerini saptamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 23(%56.1)'ünün haftada bir ve daha az atak geçirdiği, 2(%4.9)'sinin tanıdan sonra atağının olmadığı saptanmıştır. 17(%41.5)'si tek başına bradikinin reseptör antagonisti (icatibant), 20(%48.8)'si hem bradikinin reseptör antagonisti hem de insan plazma derive C1-INH konsantresi (cinryze) kullanmaktaydı. Uzun dönem profilaksi alan 6 hasta vardı. Beş hasta danazol ile, bir hasta ise cinryze ile takip edilmekteydi. Danazol kullanan 5 hastadan dördü haftada bir atak, biri haftada birden az atak geçirmekte olarak saptanmıştır. Cinryze kullanan hastamız ise haftada iki atak geçirmekteydi⁹¹.

Çalışmamızda hastaların 25(%73,6)'i ağrılarının tedaviye bağlı olmaktan ziyade hastalıklarına bağlı olduğunu düşündüğü saptanmıştır. Ünal ve arkadaşlarının yaptığı 58 katılımcının dahil edildiği nöropatik ağrı açısından yapılan çalışmada hastaların %63.8'inin kaşıntı, batma, uyuşukluk gibi şikayetlerinin olduğunu saptanmış⁹³. 21 hasta (%61.7) ağrılarının bıçak saplanır gibi olduğunu, 19 hasta (%55.9) baş edilebilir bir ağrı olmadığını, 16 hasta (%47.1) berbat ve dayanılmaz bir ağrı olduğunu ifade ettiği gözlemlendi. 15 hasta (%44.1) ağrılarının devamlılık gösterdiğini, uyuşukluğun eşlik ettiğini, yakıcı tipte bir ağrısının olduğunu ifade etti.

Magerl ve arkadaşlarının 2021 yılında Almanya'da yaşayan 15 yaşından büyük 92 hasta, toplamda 99 HAÖ tanılı hastanın dahil edildiği çevrimiçi ankette hastaların %70'inin günlük hayat kalitesini en azından orta derecede azalttığını, %32'sinin özellikle profilaktik tedavi

aldıktan sonra günlük hayatını kısıtlayıcı etmenlerinin olmadığını ifade etmiş. Yine aynı çalışmada hastaların %88'inin HAÖ medikasyonlarına ek olarak NSAİİ, ısıtılmış havlu ve takviye gıdalar aldıklarını ve şikayetlerinin azaldığını bildirmiş⁹¹.

Çalışmamızda hastaların 28(%82.4)'inin ağrıları için sadece gerekli olduğu zaman kullandığı ilaçlara ek ağrı kesici aldığı, 16(%47.1)'sının her gün ağrı kesici almadığı, 16(%47,1)'sının günde bir-iki defa ağrı kesiciye başvurduğu saptanmıştır. HAÖ için aldıkları medikasyonların yanında hastalara ağrılarını azaltan ya da artıran şeyler sorulduğunda hastaların %37.3(22)'ü NSAİİ olarak, %32.3(19)'ü istirahat ederek, %15.3(9)'ü sıcak uygulama yaparak ağrılarının azaldığını ifade etti. Hastaların %46,9(23)'ü egzersizin, %30,6(15)'sı stresin, %14,3(7)'ü soğuk hava ve soğuk uygulamanın, birer hasta travma ve baharatın ağrılarını artırdığını ifade etti.

Demiral ve ark yaptığı 18 yaş ve üstü toplam 46.290 katılımcının katıldığı 1279 kişinin çalışma için dahil edildiği bir çalışmada Türk popülasyonu için hazırlanan SF-36 norm değerleri⁸⁷, kendi hastalık grubumuzun değerleri ile karşılaştırıldığında erkekler için SF-36'nın ruhsal sağlık hariç diğer alt boyut değerleri istatistiki olarak anlamlı derecede daha düşük, ruhsal sağlık değeri ise istatistiki olarak anlamsız ve benzer bulunmuştur. Kadınlar için SF-36'nın tüm alt boyutlarında istatistiki olarak anlamlı derece daha düşük değerler saptanmıştır. Bu sonuç bu hastaların ağrı ile hayat kalitelerinin çok boyutlu açıdan değerlendirildiğinde azaldığını göstermektedir.

Finnerup ve arkadaşlarının derlemesinde nöropatik ağrı için ilk sıra tedavide trisiklik antidepressan, gabapentin, pregabalin ve SNRI kullanılması önerilmektedir⁷⁰. Bizim çalışmamızda 4 hasta (%8.0) SSRI, 3 hasta (%6.0) SNRI, 1 hasta (%2) benzodiazepin kullanmaktaydı. SSRI kullanan hastalardan birinin atakları haftada birden azdı, LANSS skorlamasında 8 puan aldığı, bir hastamızın haftada bir atak geçirdiği ve LANSS skoru 11 puan olarak hesaplandığı saptandı. Kalan 2 hastanın haftada en az 2 atak geçirdiği, LANSS skorlamasının 12 puandan yüksek olduğu saptandı. Bu hastalardan biri aynı zamanda anti-TNF ajan ve azatioprin kullanmaktaydı. SNRI kullanan 3 hastanın haftada bir veya daha az atak geçirdiği ve bu hastalardan birinin danazol aldığı saptanmıştır. Benzodiazepin alan hastanın aynı zamanda SNRI da aldığı, haftada iki atak geçirdiği, LANSS skorlamasından 5 puan aldığı

gözlendi. Nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılan SSRI, SNRI ve benzodiazepin grubu ilaçları kullanan hastalarda, 2 hasta hariç, LANSS değerinin düşük olması beklenen bir bulguydu.

LANSS skoru 12 puan ve üstünde olan, genel sorgusunda nöropatik ağrısının olduğu düşünülen 13 hasta algoloji polikliniğine yönlendirildi. Bu hastalardan dördü hasta uyumsuzluğu sebebiyle takibe devam etmediler, beşinin muayenesinde ileri tedavi gereksinimi olmadığı ve dört hastanın da tedavi edilmesi gerekliliği saptandı. 4 vakanın ayrıntılı analizi şu şekildedir (Tablo 14):

1.Vaka, 49 yaşındaki erkek hasta. Haftada bir kez atak geçirdiği ve HAÖ atak döneminde icatibant tedavisi aldığı, LANSS skorlamasından 19 puan aldığı gözlendi. Beck Depresyon skalasına (BDS) göre hasta 15 puan alarak hafif depresif olarak değerlendirilmiştir. Algoloji tedavisinden (pregabalin) sonra 1 aylık süre boyunca atak geçirmediği, ancak tedavi sonrasında atakları haftada bir olarak devam ettiği gözlenerek hastanın tedavisinin kesildiği saptanmıştır. Tedavi sonrasında BDS'ye göre hala hafif depresyon olarak değerlendirildiği, ancak aldığı puanda ilerleme olduğu (16 puan) saptanmıştır.

2.Vaka, 44 yaşındaki kadın hasta. Haftada birden az atak geçirdiği, anksiyete için SNRI, uzun dönem profilaksi için danazol, HAÖ atak döneminde cinryze ve icatibant kullandığı öğrenildi. LANSS skorlamasından 12 puan aldığı, BDS'ye göre 13 puan alarak hafif depresif olarak değerlendirildiği gözlendi. Algoloji viziti sonrasında başlanan ve hala devam edilen tedavi (pregabalin) ile hastanın 3-4 ayda bir atak geçirdiği saptanmıştır. Tedavi sonrasında BDS'ye göre 9 puan alarak minimal depresif olarak değerlendirilmiştir.

3.Vaka, 32 yaşındaki kadın hasta. Haftada iki kez atak geçirdiği, anksiyete bozukluğu için SSRI kullandığı, HAÖ atak döneminde icatibant ve cinryze, uzun dönem profilaksi için cinryze kullandığı, LANSS skorlamasından 21 puan aldığı, BDS'ye göre 26 puan alarak orta düzey depresif olarak değerlendirildiği gözlendi. Algoloji tedavisinden (pregabalin) sonra hastanın atak sıklığında herhangi bir değişim olmadığı izlendi. İlaç yan etkisi göz önünde bulundurularak 3 aylık tedavi sonrasında ilacı kesilerek takipten çıkarılmış. Tedavi sonrasında hastanın BDS'ye göre yine orta düzey depresif olduğu ancak 19 puana gerilediği saptanmıştır.

4.Vaka, 42 yaşındaki kadın hasta. Haftada üç kez atak geçirdiği, anksiyete bozukluğu için SNRI, HAÖ atak döneminde icatibant aldığı, LANSS skorlamasından 18 puan aldığı,

BDS'ye göre 12 puan olarak hafif depresif olarak değerlendirildiği gözlemlendi. Algoloji vizitinden sonra hastaya başlanılan tedavi sonrasında (pregabalin) ilk iki hafta içerisinde anjiyoödem kliniğinin ve ataklarının azaldığı, 6 haftalık tedavi sonrasında ağrı şikayetinde gerileme olduğu saptanmıştır. Halen tedavi alan hastada atakların gerilediği ve icatibant kullanma sıklığının azaldığı izlenmiştir. Tedavi sonrasında BDS'ye göre 19 puan olarak hasta orta düzey depresyon olarak değerlendirildiği gözlenmiştir.

Algolojiye yönlendirilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası S-LANSS değerleri, Beck depresyon skalası ve SF-36 ölçekleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmasa da hastaların S-LANSS değerlerinde gerileme olduğu, gündelik ve sosyal hayatlarındaki konfor düzeyleri bir miktar arttığı, yaşadıkları ağrı şiddetlerinin azaldığı, Beck depresyon skalasında daha düşük puanlar aldıkları, SF-36'nın 8 alt boyutundan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite, ağrı ve genel sağlık algısı başlıklarında daha düşük değerler olduğu, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik başlıklarında daha yüksek ancak norm değerlere göre düşük değerler olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda olası birkaç kısıtlılık mevcuttur. Bunlar; tek merkezli çalışma olması, hastaların kontrollere gelmemesi ve algoloji vizitlerine gitmemesi, nadir bir hastalık grubu olduğu için hasta sayısının görece az olması şeklinde gösterilebilir.

HAÖ tanısı olan hastalar yaşadıkları çoğu ağrıyı atak öncesindeki prodromal bir belirti olarak algılayıp atakları daha kolay atlatmak için kendilerine verilen maaliyeti oldukça yüksek olan bradikininin reseptör antagonistini kullanmaktalar. Bu çalışmamızda yaşadıkları bu ağrının, gerçekten atak ağrısı olup olmadığının belirlenmesi, eşlik eden farklı bir tipte ağrının varlığında uygun tedavi aldıkları takdirde atak tedavisine başvurma sıklığında azalma olup olmayacağını değerlendirmeyi, bunun sonucu olarak gereksiz ilaç uygulanmasının ve artan ilaç maaliyetinin önüne geçilmesini amaçladık.

Sonuç olarak oldukça nadir gözlenen herediter anjiyoödem hastalık grubunda ağrının hayat kalitesini etkileyen önemli bir semptom olduğunu, hastalarımızın bazılarında nöropatik ağrının eşlik ettiğini saptadık. İstatistiki anlamlılığı olmasa dahi nöropatik ağrı açısından uygun tedavi alan hastalarda hayat konforunda artış, atak sıklığında azalma olduğunu gözledik. Literatürde bu hastalık grubunda ağrı konusunda daha önce böylesine bir çalışma yapılmamıştı. Çalışmamız bu konuda ilk yayın olup ileriki çalışmalara ışık olacağı için büyük önem ihtiva

etmektedir. Bu çalışma rehberliğinde herediter anjiyoödemli hastaların her vizitte atak sıklığını ve şiddetini azaltmak, hayat konforlarını artırmak için ağrı açısından uygun ölçekler ve fizik muayene ile değerlendirilmesi ve şüphelenilen hastaların algoloji bölümüne ileri tetkik değerlendirme için yönlendirilmesi önerilir.

6. KAYNAKLAR

1. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):1-16. doi:10.18176/JIACI.0653
2. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* 2023;40(3):814-827. doi:10.1007/s12325-022-02401-0
3. Bebek N, Ertaş M. [Neuropathic pain]. *Agri.* 2007;19(3):5-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095193>
4. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(3):394-403. doi:10.1002/LIO2.555
5. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(7):391-398. doi:10.12968/HMED.2019.80.7.391
6. Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S18-S21. doi:10.2500/aap.2020.41.200065
7. Jones DH, Bansal P, Bernstein JA, et al. Clinical profile and treatment outcomes in patients with hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor. *World Allergy Organ J.* 2022;15(1). doi:10.1016/J.WAOJOU.2021.100621
8. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):121-139. doi:10.1007/S12016-016-8553-8
9. DeShazo RD, Frank MM. Genius at work: Osler's 1888 article on hereditary angioedema. *Am J Med Sci.* 2010;339(2):179-181. doi:10.1097/MAJ.0B013E3181B28028

10. PENSKY J, LEVY LR, LEPOW IH. Partial purification of a serum inhibitor of C'1-esterase. *J Biol Chem*. 1961;236:1674-1679. doi:10.1016/s0021-9258(19)63283-7
11. Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema: I. Case reports and review of the literature. *J Allergy (Cairo)*. 1962;33(4):316-329. doi:10.1016/0021-8707(62)90031-X
12. Donaldson VH, Evans RR. A BIOCHEMICAL ABNORMALITY IN HEREDIATRY ANGIOEUROTIC EDEMA: ABSENCE OF SERUM INHIBITOR OF C' 1-ESTERASE. *Am J Med*. 1963;35(1):37-44. doi:10.1016/0002-9343(63)90162-1
13. Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson V. HEREDITARY ANGIOEUROTIC EDEMA: TWO GENETIC VARIANTS. *Science*. 1965;148(3672):957-958. doi:10.1126/SCIENCE.148.3672.957
14. López-Martínez R, Martínez-Borra J, Fernández-González P, Coto E, Toyos-González P. Hereditary angioedema caused by a novel intronic variant of SERPING1. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022;33(1). doi:10.1111/pai.13681
15. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213-217. doi:10.1016/S0140-6736(00)02483-1
16. Bork K, Wulff K, Witzke G, Staubach P, Hardt J, Meinke P. Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(8):2441-2449. doi:10.1016/j.jaip.2023.01.051
17. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-2992. doi:10.1111/ALL.14454
18. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1). doi:10.1186/S13023-020-01570-X

19. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(3 SUPPL.). doi:10.1016/j.jaci.2004.06.047
20. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):216-229. doi:10.1007/S12016-016-8561-8
21. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):918-925. doi:10.1016/J.JACI.2010.08.012
22. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513-525. doi:10.1016/J.IAC.2017.04.001
23. A F, S M, F C, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology*. 1995;136(11):5076-5083. doi:10.1210/ENDO.136.11.7588244
24. B D, JA B. Conestat alfa for the treatment of angioedema attacks. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:265. doi:10.2147/TCRM.S15544
25. Dobó J, Major B, Kékesi KA, et al. Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component: mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PLoS One*. 2011;6(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0020036
26. Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1467-1525. doi:10.1152/PHYSREV.00037.2018
27. Hosseini L, Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S, Ziaee M. Bradykinin System: A Therapeutic Goal for COVID-19. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2022;10(1). doi:10.5812/pedinfect.108554

28. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-150.e3. doi:10.1016/J.JAIP.2020.08.046
29. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-1596. doi:10.1111/ALL.13384
30. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int.* 2012;61(4):559-562. doi:10.2332/ALLERGOLINT.12-RAI-0471
31. Craig T, Pürsün EA, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-199. doi:10.1097/WOX.0B013E318279AFFA
32. Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2009;121(6):113-120. doi:10.3810/PGM.2009.11.2071
33. Porebski G, Kwitniewski M, Reshef A. Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):404. doi:10.1007/S12016-021-08845-6
34. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55(2):145. doi:10.1136/JCP.55.2.145
35. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine.* 2019;20(4):587. doi:10.5811/WESTJEM.2019.5.42650
36. Sica DA, Black HR. ACE Inhibitor-Related Angioedema: Can Angiotensin-Receptor Blockers Be Safely Used? *The Journal of Clinical Hypertension.* 2002;4(5):375. doi:10.1111/J.1524-6175.2002.01509.X

37. Balla Z, András N, Pólai Z, et al. The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(10). doi:10.1002/CLT2.12083
38. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL, Reinhart R, Frank MM. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema: a review. *Medicine*. 1979;58(4):321-328. doi:10.1097/00005792-197907000-00004
39. Belbézier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: Current Challenges. *J Asthma Allergy*. 2020;13:137. doi:10.2147/JAA.S205709
40. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):126-135. doi:10.1159/000486312
41. Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema?—Perspectives from different medical specialties. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(9). doi:10.1002/clt2.12297
42. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1136-1148. doi:10.1056/NEJMra1808012
43. ÖZDEMİR Ö. Acil Serviste Herediter Anjioödem'e Yaklaşım. *Sakarya Medical Journal*. Published online March 16, 2020. doi:10.31832/smj.627591
44. Akoğlu H. New therapeutics and drugs available in Turkey. *Turkiye Acil Tıp Dergisi*. 2011;11(4):181-188. doi:10.5505/1304.7361.2011.85520
45. Lumry W, Templeton T, Omert L, Levy D. Advances in Hereditary Angioedema: The Prevention of Angioedema Attacks With Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy. *Journal of Infusion Nursing*. 2020;43(3):134. doi:10.1097/NAN.0000000000000365
46. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):517-521. doi:10.2500/AJRA.2013.27.3973

47. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):77-84.e1. doi:10.1016/J.JAIP.2013.09.008
48. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: The SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1). doi:10.1186/s13023-018-0797-3
49. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2). doi:10.1016/J.ANAI.2013.12.004
50. Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á, et al. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol.* 2020;80. doi:10.1016/J.INTIMP.2020.106216
51. Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, Petkova E, Staevska M. Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future. *Balkan Med J.* 2021;38(2):89. doi:10.5152/BALKANMEDJ.2021.21094
52. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532-541. doi:10.1056/NEJMOA0906393
53. Beyaz S, Demir S, Oztop N, Colakoglu B, Buyukozturk S, Gelincik A. How satisfactory is on-demand icatibant from the patients' perspective in real life? *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(2):148-154. doi:10.2500/AAP.2022.43.210104
54. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med.* 2016;50(4):567-580.e1. doi:10.1016/J.JEMERMED.2015.11.008

55. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523-531. doi:10.1056/NEJMOA0905079
56. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):383-388. doi:10.1016/S1081-1206(10)60886-1
57. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(1):11. doi:10.1111/J.1365-2249.2006.03256.X
58. Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2015;70(12):1553-1558. doi:10.1111/ALL.12731
59. Trachsel D, Hammer J. A vote for inhaled adrenaline in the treatment of severe upper airway obstruction caused by piercing of the tongue in hereditary angioedema. *Intensive Care Med.* 1999;25(11):1335-1336. doi:10.1007/S001340051072
60. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy & Rhinology.* 2017;8(1):e13. doi:10.2500/AR.2017.8.0192
61. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(4):352-362. doi:10.1056/nejmoa1716995
62. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(1):164-172.e9. doi:10.1016/J.JACI.2020.10.015
63. Prada AE, Zahedi K, Davis AE. Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology.* 1998;199(2):377-388. doi:10.1016/S0171-2985(98)80042-9

64. Karadža-Lapić L, Barešić M, Vrsalović R, et al. HEREDITARY ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS IN CROATIA – FIRST NATIONAL STUDY, DIAGNOSTIC AND PROPHYLACTIC CHALLENGES. *Acta Clin Croat.* 2019;58(1):139. doi:10.20471/ACC.2019.58.01.18
65. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120(11):3742. doi:10.1172/JCI45178
66. AYDIN E, DOĞAN A, HAYRİ BEKTAŞ M. ULUSLARARASI AĞRI ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ (IASP) AĞRI TANIMININ KLİNİK VE FELSEFİ YÖNDEN TARTIŞILMASI: 2020'DE NELER DEĞİŞTİ? *Hippocrates Medical Journal.* Published online August 21, 2023. doi:10.58961/hmj.1312720
67. Manworren RCB, Stinson J. Seminars in Pediatric Neurology Pediatric Pain Measurement, Assessment and Evaluation. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(3):189. doi:10.1016/J.SPEN.2016.10.001
68. ALLEGRI M, CLARK MR, DE ANDRÉS J, JENSEN TS. *Acute and Chronic Pain: Where We and Where We Have to Go.*; 2012.
69. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol.* 2017;38(1):5-19. doi:10.1016/J.IT.2016.10.001
70. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021;101(1):259-301. doi:10.1152/PHYSREV.00045.2019
71. Bułdyś K, Górnicki T, Kałka D, et al. What Do We Know about Nociceptive Pain? *Healthcare (Basel).* 2023;11(12). doi:10.3390/HEALTHCARE11121794
72. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1011-1018. doi:10.1080/03007995.2018.1552042

73. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60(11):1524-1534. doi:10.1001/ARCHNEUR.60.11.1524
74. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain.* 2008;138(2):343-353. doi:10.1016/J.PAIN.2008.01.006
75. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37. doi:10.1097/AIA.0B013E318034194E
76. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev.* 2002;82(4):981-1011. doi:10.1152/PHYSREV.00011.2002
77. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353(9168):1959-1964. doi:10.1016/S0140-6736(99)01307-0
78. Dray A, Perkins M. *Bradykinin and Inflammatory Pain.*; 1993.
79. Inoki R, Matsumoto K, Kudo T, Kotani Y, Oka M. Bradykinin as an algescic (pain producing) substance in the pulp. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1979;306(1):29-36. doi:10.1007/BF00515590
80. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* 1993;16(3):99-104. doi:10.1016/0166-2236(93)90133-7
81. Tan E, ed. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları. In: *Nöropatik Ağrı.* Vol 1. Nobel Matbaa; 2009:47-62.
82. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA.* 2017;30(3):13-17. doi:10.1097/01.JAA.0000512228.23432.F7

83. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55(8):1115-1121. doi:10.1212/WNL.55.8.1115
84. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-545. doi:10.1016/J.MAYOCP.2015.01.018
85. Kiguchi N, Matsuzaki S, Saika F, Kobayashi D, Kishioka S. Epigenetic Regulation of Peripheral Macrophages in Neuropathic Pain. *Epigenetics of Chronic Pain*. Published online January 1, 2018:49-67. doi:10.1016/B978-0-12-814070-3.00002-8
86. Aydın ON. *AĞRI VE AĞRI MEKANİZMALARINA GÜNCEL BAKIŞ*. Vol 3.; 2002.
87. Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6. doi:10.1186/1471-2458-6-247
88. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:701-711. doi:10.2147/TCRM.S86293
89. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *The Lancet*. 2012;379(9814):474-481. doi:10.1016/S0140-6736(11)60935-5
90. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;124(6):600-607. doi:10.1016/j.anai.2020.02.018
91. Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K. The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1274397
92. Leibovich-Nassi I, Golander H, Reshef A. Prodromes predict attacks of hereditary angioedema: Results of a prospective study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;78(2):577-579. doi:10.1111/all.15556

93. Ünal HA, Demirel Ögüt N, Güler E, Alptekin A. Pain type and neuropathic pain components in acute herpes zoster. *Agri*. 2024;36(2):100-105. doi:10.14744/agri.2023.03743

7. EKLER

7.1. Ek-1 Onam formu



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ
İmmünoloji ve Alerji BD

KATILIMCI NO :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hereditör Anjioödem (HAE) Hasta Grubunda Ağrının Karakteristiğinin Belirlenmesi ve HAE Atak Tedavi Sıklığına Etkisi

BİLGİLENDİRME

Sizi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalında 01/08/2023-01/08/2024 tarihleri arasında yürütülmesi planlanan “Hereditör Anjioödem (HAE) Hasta Grubunda Ağrının Karakteristiğinin Belirlenmesi ve HAE Atak Tedavi Sıklığına Etkisi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya hastanızın veya kendinizin katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastalardan ekstra kan örneği alınmayacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göreler. Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu “OLUR FORM”unun imzalanması ile, gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekimler:

Prof. Doktor Şevket ARSLAN
İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji ve Alerji BD
Tlf: 0 (533) 545 1819

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMASIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : .../.../..... İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : .../.../..... İmza:

7.2. Ek-2 Kısa ağrı envanteri

Kısa Ağrı Envanteri

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

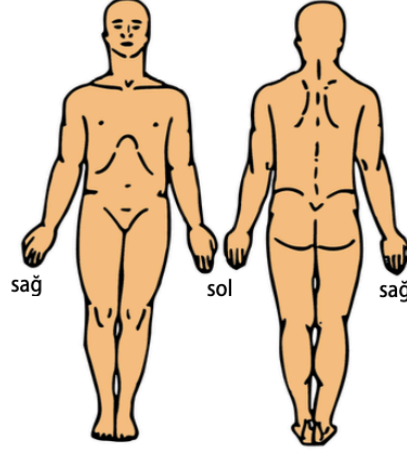
- 1** Evlilik durumu
a. Hiç evlenmemiş b. Evli c. Eşi ölmüş d. Boşanmış
- Eğitim (sadece tamamlanmış en son eğitim kurumunu işaretleyin)
2 a. okur-yazar değil b. okur-yazar c. ilkokul mezunu d. orta okul mezunu e. lise mezunu
f. yüksek okul mezunu g. üniversite mezunu h. yüksek lisans i. doktora; derecesi: _____
- 3** Şu anki işiniz (şu an çalışmıyorsanız, en son yaptığınız meslek): _____
- 4** Eşinizin mesleği nedir? _____
- Şu andaki iş durumunuzu aşağıdakilerden hangisi en iyi tanımlamaktadır)
5 a. Ev Dışında Çalışıyorum (Tüm Gün) b. Ev Dışında Çalışıyorum (Yarım Gün) c. Evde Çalışıyorum
d. Emekli Oldum e. İşsizim f. Diğer
- 6** Tanınızı ilk öğrendiğinizden beri ne kadar zaman geçti ? _____ ay
- 7** Şu anki hastalığınızdan dolayı hiç ağrınız oldu mu?
a. Evet b. Hayır c. Emin değilim
- 8** İlk tanınızı aldığınız zaman ağrı şikayetlerinizden biri miydi ?
a. Evet b. Hayır c. Emin değilim
- 9** Son aylarda hiç ameliyat oldunuz mu?
a. Evet _____ ameliyatı oldum b. Hayır
- 10a** Tüm yaşamımız boyunca hepimizin zaman zaman ağrısı olmuştur (hafif başağrısı, burkulma, diş ağrısı gibi). Son 1 hafta içinde bunlar dışında bir ağrınız oldu mu?
a. Evet b. Hayır
- 10b** Son 1 hafta içinde ağrı için herhangi bir ilaç aldınız mı?
a. Evet b. Hayır
- 10c** Her gün olan ve tedavi gerektiren bir çeşit ağrınız var gibi hissediyor musunuz?
a. Evet b. Hayır

Eğer 10a, 10b ve 10c sorularının tümüne cevabınız hayır ise burada durunuz

Eğer 10a, 10b veya 10c sorularından herhangi birine cevabınız evet ise, lütfen devam ediniz.

Aşağıdaki temsili resim üzerinde ağrı hissettiğiniz bölgeyi karalayın. En çok ağrıyan yere X işareti koyun.

11



Geçen hafta içinde yaşadığınız en kötü ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin.

12



Geçen hafta içinde yaşadığınız en az şiddetli ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin.

13



Geçen hafta içinde yaşadığınız ağrıların ortalamasına değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin.

14



Şu anda hissettiğiniz ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin.

15



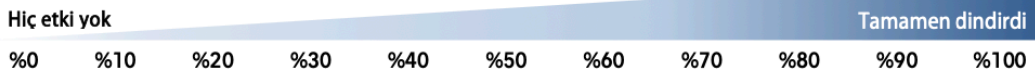
16 Ağrılarınızı azaltma ve kendinizi daha iyi hissetme yöntemlerinizi yazınız (örneğin; sıcak, ilaç, istirahat...)

17 Ağrınızı nelerin artırdığını yazınız (örneğin; yürümek, durmak, kaldırmak...)

18 Ağrılarınız için ne gibi ilaç veya tedaviler aldınız?

Geçen hafta içinde aldığınız ilaç veya tedavi ne kadar bir oranda ağrınızda azalma sağladı? Aşağıdaki oranlar üzerinde gördüğünüz en güçlü azalmayı yuvarlak içine almak suretiyle işaretleyiniz.

19



Kısa Ağrı Envanteri sayfa-3

Son bir haftayı göz önünde bulundurarak içtiğiniz ağrı kesicinin etkisi kaç saat sürdü?

- 20** a. ilaç yardımcı olmadı b. 1 saat c. 2 saat d. 3 saat
e. 4 saat f. 5-12 saat g. 12 saatten fazla h. ağrı kesici almadım

a. Ağrılarımın tedaviye bağlı (örn; ilaç, cerrahi, radyasyon, protez aygıtı...) olduğuna inanıyorum a. Evet b. Hayır

21 b. Ağrılarımın kaynağının şu anda değerlendirilen ve tedavi edilen hastalık olduğuna inanıyorum. a. Evet b. Hayır

c. Ağrılarımın başka bir hastalıktan (örn; artrit) kaynaklandığına inanıyorum: a. Evet b. Hayır

Aşağıdaki sözcüklerin her biri için, eğer sıfatları ağrınıza uygulayabiliyorsanız, evet veya hayır olarak kontrol ederek işaretleyin.

- 22** a. Baş edilebilir a. Evet b. Hayır i. Bitkin düşürücü, tüketiyor a. Evet b. Hayır
b. Zonklayıcı a. Evet b. Hayır j. Yorucu a. Evet b. Hayır
c. Ateş edilmiş gibi a. Evet b. Hayır k. Delici a. Evet b. Hayır
d. Bıçak saplanır gibi a. Evet b. Hayır l. Devamlı rahatsız edici a. Evet b. Hayır
e. Kemirici a. Evet b. Hayır m. Uyuşukluk a. Evet b. Hayır
f. Keskin a. Evet b. Hayır n. Berbat a. Evet b. Hayır
g. Yumuşak a. Evet b. Hayır o. Dayanılmaz a. Evet b. Hayır
h. Yakıcı a. Evet b. Hayır

Geçen hafta içinde ağrı aşağıdaki aktivitelerinizi nasıl etkilemiştir? yuvarlak içine alarak işaretleyin.

- 23** a. genel aktivite
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- b. ruh durumu (duygu durum)
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- c. yürüme
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- d. normal iş (hem ev işleri, hem de ev dışındaki iş)
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- e. insan ilişkileri
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- f. uyku
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- g. hayattan zevk alma
Etkilemedi Tamamen engelledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- 24** Ağrım için şu şekilde ilaç almayı tercih ederim;
1. düzenli olarak 2. sadece gerekli olduğu zaman 3. ağrım için ilaç almam

Bir günde (24 saat içinde) ağrınız için ne kadar ilaç alırsınız ?

- 25** a. her gün değil b. günde 1-2 kez c. günde 3-4 kez
d. günde 5-6 kez e. günde 6 kezden fazla

26 Ağrı tedavinizin daha güçlü tiplerine ihtiyacınız olduğunu hissediyormusunuz ?

- a. Evet b. Hayır c. Emin değilim

27 Doktorunuzun yazdığından daha fazla ağrı kesiciye ihtiyacınız olduğunu düşünüyor musunuz ?

- a. Evet b. Hayır c. Emin değilim

28 Çok fazla ağrı kesici kullanmak sizi ağrıdan koruyor mu?

- a. Evet (Nedeni:)
- b. Hayır c. Emin değilim

29 Kullandığınız ağrı kesicilere ait yan etkilerden dolayı sıkıntı yaşıyor musunuz ?

- a. Evet (Nedeni:)
- b. Hayır

30 Aldığınız ağrı kesiciler hakkında daha fazla bilgi almaya ihtiyacınız var mı?

- a. Evet b. Hayır

Ağrınızı hafifletmek için kullandığınız başka yöntemler var mı? (lütfen tümünü kontrol ederek uygulayınız)

- 31** a. sıcak kompres b. soğuk kompres c. gevşeme teknikleri
d. ilgi dağıtıcı aktiviteler e. hipnoz f. biofeedback
g. diğer (Lütfen belirtiniz:)

32 Ağrım için doktorumun yazmadığı ilaçlar alıyorum,

Bunlar;

7.3. Ek-3 Beck depresyon ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

- 1** ₀ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
₁ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
₂ Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
₃ O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
- 2** ₀ Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim.
₁ Gelecek için karamsarıyım.
₂ Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum.
₃ Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3** ₀ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
₁ Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
₂ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
₃ Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4** ₀ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
₁ Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
₂ Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
₃ Her şeyden sıkılıyorum.
- 5** ₀ Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
₁ Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
₂ Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
₃ Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 6** ₀ Bana cezalandırılmış gibi geliyor.
₁ Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
₂ Cezalandırılmayı bekliyorum.
₃ Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7** ₀ Kendimden hoşnutum
₁ Kendimden pek hoşnut değilim.
₂ Kendime kızıyorum.
₃ Kendimden nefret ediyorum.
- 8** ₀ Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
₁ Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
₂ Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
₃ Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- 9** ₀ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
₁ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
₂ Kendimi öldürmek isterdim
₃ Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10** ₀ İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
₁ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
₂ Çoğu zaman ağlıyorum.
₃ Eskiden ağlayabiliyordum şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11** ₀ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
₁ Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
₂ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
₃ Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 12** ₀ Şimdi her zaman olduğumdan daha sınırlı değilim.
₁ Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
₂ Şimdi hep sınırlıyım.
₃ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 13** ₀ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
₁ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
₂ Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
₃ Artık hiç karar veremiyorum.
- 14** ₀ Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
₁ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibime geliyor.
₂ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
₃ Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15** ₀ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
₁ Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
₂ Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
₃ Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16** ₀ Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
₁ Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
₂ Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
₃ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- 17** ₀ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
₁ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
₂ Yaptığım her şey beni yoruyor.
₃ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18** ₀ İştahım her zamanki gibi.
₁ İştahım eskisi kadar iyi değil.
₂ İştahım çok azaldı.
₃ Artık hiç iştahım yok.
- 19** ₀ Son zamanlarda kilo vermedim.
₁ İki kilodan fazla kilo verdim.
₂ Dört kilodan fazla kilo verdim.
₃ Altı kilodan daha fazla kilo verdim
- 20** ₀ Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
₁ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
₂ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
₃ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 21** ₀ Cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
₁ Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
₂ Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
₃ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Toplam Puan (0-63): _____

7.4. Ek-4 LANSS ölçeği

LANSS Ağrı Skalası

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektüğünüz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektüğünüz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1	Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
		<input type="checkbox"/> ₅ EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
2	Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
		<input type="checkbox"/> ₅ EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
3	Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok.
		<input type="checkbox"/> ₃ EVET, - İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
4	Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
		<input type="checkbox"/> ₂ EVET, -Sıklıkla böyle hissediyorum.
5	Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
		<input type="checkbox"/> ₁ EVET, -Sıklıkla böyle hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Allo dini	Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
		<input type="checkbox"/> ₅ EVET, -Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
Pin Prick	Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağrılık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
		<input type="checkbox"/> ₃ EVET, -Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

7.5. Ek-5 S-LANSS ölçeği

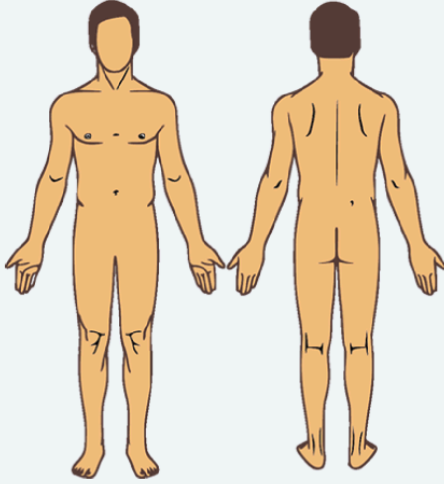
S-LANSS Ağrı Skoru

Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Score

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu sorgulama formu, ağrınızın tipini belirleme ve sizin en iyi nasıl tedavi edileceğiniz konusunda yardımcı olabilir.

Lütfen ağrınızın olduğu bölgeyi aşağıdaki diyagram üzerinde işaretleyin. Eğer ağrınız birden fazla bölgede ise sadece en şiddetli olduğu bölgeyi hafifçe karalayın.



Şekilde gösterdiğiniz yerdeki ağrınızın geçen hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki çizelgede işaretleyiniz.

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10
Ağrı yok Çok şiddetli ağrı

Aşağı ve yan tarafta yer alan 7 sorunun hepsini yukarıda belirtmiş olduğunuz yerlerdeki ağrılarınızı göz önünde bulundurarak değerlendiriniz. Bu sorulardaki tanımlar size uygun olabilir veya olmayabilir, ağrınız ne kadar şiddetli olursa olsun ağrınıza en çok uyanı işaretleyiniz.

1

Ağrınızın olduğu bölgede ilave olarak sızlama, iğnelenme veya karıncalanma da hissediyor musunuz?

- _0 HAYIR, - Hissetmiyorum (Bu tür hislerim yok)
_5 EVET, - Sık sık hissediyorum

2

Ağrı çok şiddetlendiğinde, ağrılı bölgede renk değişikliği oluyor mu (kızarma veya benek benek olma gibi)?

- _0 HAYIR, - Ağrı cildimin rengini etkilemiyor.
_5 EVET, - Ağrının cildimin normalden farklı görünmesine sebep olduğunu fark ettim.

3

Ağrı, etkilenen deri bölgesini dokunmaya karşı aşırı hassas yapıyor mu? Derinize hafif dokunma ile ortaya çıkan ağrı veya hoş olmayan hisler gibi.

- _0 HAYIR, - Etkilenen bölgedeki ağrı dokunmaya karşı anormal hislere neden olmuyor.
_3 EVET, - Etkilenen bölgedeki cildim dokunmaya karşı hassas.

4

Ağrınız, siz tamamen hareketsiz halde iken ve belirli neden olmaksızın ani ve patlamalar halinde mi gelir? Elektrik çarpması, sıçrama ve patlama gibi.

- _0 HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
_2 EVET, - Sıklıkla bu şekilde hissedirim.

5

Ağrınızın olduğu bölgede, cildinizde yanıcı ağrı gibi alışık olmadık şekilde sıcaklık oluyor mu?

- _0 HAYIR, - Yanıcı ağrım yok.
_1 EVET, - Sıklıkla yanıcı ağrım olur.

6

Ağrı olan bölgeyi işaret parmağınızın ucu ile hafifçe ovalayın ve daha sonra ağrısız bir bölgeyi aynı şekilde ovalayın (örneğin, ağrılı bölgeye daha uzak bir bölgeyi veya tam karşı tarafını). Ağrılı bölgeyi ovaladığınızda ne hissediyorsunuz?

- _0 Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.
_5 Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.

7

Ağrı olan bölgeye hafifçe işaret parmağınızın ucu ile bastırın ve daha sonra ağrısız bir bölgeye aynı şekilde bastırın (örneğin, ağrılı bölgeye uzak bir bölgeyi veya tam karşı tarafını). Ağrılı bölgeye bastırduğunuzda ne hissediyorsunuz?

- _0 Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.
_3 Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.

Puanlama: Toplam puanınız 12 ve üzerinde ise ağrınızın nöropatik ağrı olma olasılığı yüksektir. Lütfen doktorunuza danışınız.

Toplam Puan (0-24): _____

7.6. Ek-6 Kısa form 36 (SF-36)

1

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____

Hasta # _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel

Çok iyi

İyi

Orta (fena değil)

Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığımızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi

Bir yıl öncesinden biraz iyi

Hemen hemen aynı

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü

Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAGLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
- Çok az
- Az
- Orta derecede
- Çok
- Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Biraz etkiledi
- Orta derecede etkiledi
- Epey etkiledi
- Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum: