

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTA GRUBUNDA SESİN OBJEKTİF VE
SUBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA OĞUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
HEREDİTER ANJİOÖDEM HASTA GRUBUNDA SESİN OBJEKTİF VE
SUBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA OĞUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ŞEVKET ARSLAN

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Şevket ARSLAN' a,

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

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana her daim yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Fakih Cihat ERAVCI ve Doç. Dr. Fatih ÇÖLKESEN'e, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlarımıza ve kulak burun boğaz bölümü asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım değerli uzman, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan biricik eşim Dr. İrem OKTAY OĞUL' a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Hereditör Anjioödem Hasta Grubunda Sesin Objektif ve Subjektif Değerlendirilmesi

Dr. Mustafa OĞUL, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Amaç: Hereditör anjioödem hastalığının kronik dönemde ses üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğinde hereditör anjioödem hastalığı ile takipli 31 hasta ve ek hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyet dağılımında 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Sigara içenler, gastroözefageal reflü hastalığı olanlar, ses hastalığı olanlar, laringeal cerrahi öyküsü olan ve oral kavite, orofarenks, nazofarenks veya larenkste sesi etkileyebilecek patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna ses handikap endeksi anketi, sesle ilgili yaşam kalite ölçeği ve reflü semptom endeksi anketleri yapıldı. Video endoskopi kayıtlarının tamamı 5.8 mm çapında, 19 cm uzunluğunda ve 70° açılı rijit Hopkins çubuk teleskop (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya) ile yapıldı ve endoskopik kamera sistemi (Karl Storz TELE PACK Endovizyon Sistemi) ile kaydedildi. İşlem sırasında hastalar travmaya maruz bırakılmadı. Ses kaydı ve akustik analizler, çevresel gürültüden arındırılmış izole bir odada gerçekleştirildi. Kayıtlar, bir Audio-Technica model AT2005 dinamik mikrofon (Audio-Technica Productions, Western Hemisphere) kullanılarak sabit bir ağızdan mikrofonu 15 cm mesafede elde edildi. Hastalardan 7 saniye boyunca 'a' sesli harfini telaffuz etmeleri istendi. Tüm akustik ölçümler Praat bilgisayar yazılımı kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların akustik ses analizlerinde temel frekans (F0), formant frekans (F1, F2, F3 ve F4), frekans pertürbasyonu (jitter), genlik pertürbasyonu (shimmer) ve Gürültü-Harmonik Oranı (NHR) parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun %61,30'u (n=19), kontrol grubunun %60,00'ü (n=15) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 41,19±12,82 yıl, kontrol grubunun ise 40,08±8,99 yıldır. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (BMI) 28,43±6,41 kg/m² iken kontrol grubunun 28,95±2,62 kg/m² olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve BMI dağılımları istatistiksel olarak benzer tespit edildi. Hastaların %67,70'i (n=21) Tip 1, %32,30'u (n=10) Tip 2 hereditör anjioödem grubundaydı. Nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, boğazda dolgunluk hissi gibi larenks semptomları hastaların %61,30'unda (n=19) olduğu kaydedildi. Hastaların larenks atak sayısı ortalaması 6,68±11,94 olarak tespit edildi.

Hasta VHI, Hasta VQI ve hasta reflü değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,007; p=0,001; p<0,001). Diğer akustik parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında dağılımını benzerdi (p>0,05). Hasta reflü değeri atak sayısı 5 ve üzerinde olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. (p=0,018).

Sonuç: Çalışmamızda herediter anjioödem hastalığında reflünün daha sık izlendiği ancak herediter anjioödem hastalığının kronik dönemde ses objektif parametreleri üzerine kalıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Atak sayısı arttıķa reflü şikayetlerinin arttığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Herediter anjioödem, akustik ses analizi, jıttter, shimmer

ABSTRACT

Objective and Subjective Evaluation of Voice in Hereditary Angioedema Patient Group

Dr. Mustafa OĞUL, Specialist Thesis, KONYA, 2023

Objective: It was aimed to examine the effects of hereditary angioedema on the voice in the chronic period.

Method: 31 patients with hereditary angioedema followed in the Adult Immunology and Allergy Diseases outpatient clinic of Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Medical Faculty and 25 healthy individuals with similar age and gender distribution without any additional disease were included in the study as the control group. Smokers, patients with gastroesophageal reflux disease, voice disease, history of laryngeal surgery and pathology that may affect the voice in the oral cavity, oropharynx, nasopharynx or larynx were excluded from the study. Voice handicap index questionnaire, voice-related quality of life scale and reflux symptom index questionnaires were administered to all patients and the control group. All video endoscopy recordings were made with a 5.8 mm diameter, 19 cm long and 70° angled rigid Hopkins rod telescope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and were recorded with an endoscopic camera system (Karl Storz TELE PACK Endovision System). The patients were not exposed to trauma during the procedure. Sound recording and acoustic analyzes were performed in an isolated room free from environmental noise. Recordings were obtained using an Audio-Technica model AT2005 dynamic microphone (Audio-Technica Productions, Western Hemisphere) at a fixed mouth-to-mouth distance of 15 cm. The patients were asked to pronounce the vowel 'a' for 7 seconds. All acoustic measurements were made using Praat computer software. Fundamental frequency (F0), formant frequency (F1, F2, F3 and F4), frequency perturbation (jitter), amplitude perturbation (shimmer) and Noise-Harmonic Ratio (NHR) parameters were evaluated in acoustic sound analysis of all patients.

Results: 61.30% (n=19) of the patient group and 60.00% (n=15) of the control group were women. The mean age of the patients was 41.19±12.82 years, and the control group was 40.08±8.99 years. While the body mass index (BMI) of the patient group was 28.43±6.41 kg/m², it was 28.95±2.62 kg/m² in the control group. Gender, age and BMI distributions were found to be statistically similar between the patient and control groups. 67.70% (n=21)

of the patients were in the Type 1 and 32.30% (n=10) Type 2 hereditary angioedema group. It was noted that laryngeal symptoms such as shortness of breath, difficulty in swallowing, hoarseness, and a feeling of fullness in the throat were observed in 61.30% (n=19) of the patients. The mean number of laryngeal attacks of the patients was determined as 6.68 ± 11.94 . Patient VHI, Patient VQI and patient reflux values were statistically significantly higher in the patient group than in the control group (p values, respectively; $p=0.007$; $p=0.001$; $p<0.001$). The distribution of other acoustic parameters between the patient and control groups was similar ($p>0.05$). . The patient's reflux value was found to be statistically higher in the group with 5 or more attacks. ($p=0.018$).

Conclusion: In our study, it was shown that reflux is observed more frequently in hereditary angioedema, but in the chronic period, hereditary angioedema does not have a permanent effect on objective vocal parameters. It was observed that reflux complaints increased as the number of attacks increased.

Keywords: Hereditary Angioedema, acoustic voice analysis, jitter, shimmer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER	xi
GRAFİKLER.....	xii
KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM.....	2
2.1.1 Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetiği.....	3
2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması.....	3
2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör	3
2.1.3.2 Sınıflama.....	5
2.1.4 Klinik.....	5
2.1.5 Tanı ve Laboratuvar.....	6
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	7
2.1.6 Tedavi	7
2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım.....	8
2.1.6.1.1 C1 İnhibitör Konsantrileri.....	8
2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti(İkatibant)	9
2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü(Ekallantid).....	9
2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma	9
2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler	10

2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi.....	10
2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi	11
2.2 SES	12
2.2.1 Sesin Oluşumu.....	12
2.2.2 Larenks anatomisi ve histolojisi	13
2.2.3 Rezonans.....	16
2.2.4 Artikülasyon	17
2.2.5 Ses kısıklığı etyolojisi.....	17
2.2.6 Sesin Değerlendirilmesi.....	18
2.2.6.1 Videolaringostroboskopi	19
2.2.6.2 Sesin Subjektif Değerlendirilmesi	19
2.2.6.3 Sesin Objektif Değerlendirilmesi	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	34
7.KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER	43
8.1 EK-1 Ses Handikap Endeksi.....	43
8. EK-2 Sesle İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği	44
8. EK-3 Reflü Semptom Endeksi	45
8. EK-4 Onam Formu	46

TABLolar

Tablo 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Dağılımı	24
Tablo 4. 2 Herediter Anjiyoödem Hastalarında Hastalık Özelliklerinin Dağılımı	25
Tablo 4. 3 Herediter Anjiyoödem Hastalarında Atak Özelliklerinin Dağılımı.....	26
Tablo 4. 4 Hasta ve Kontrol Grubunda Akustik Parametrelerin Dağılımı	28
Tablo 4. 5 Hasta Grubunda Herediter Anjiyoödem Tipine Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı	30
Tablo 4. 6 Hasta Grubunda Atak Sayısına Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı ..	31
Tablo 4. 7 Hasta Grubunda Hastalık Şiddetine Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı	31
Tablo 4. 8 Atak Sayısı ve Akustik Parametrelerin İlişkisi.....	33

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 İnhibitörleri	4
Şekil 2. 2 Larenks Anatomisi	15
Şekil 2. 3 Vokal Kord Histolojisi	16

GRAFİKLER

Grafik 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunda f0 Dağılımı	28
Grafik 4. 2 Hasta ve Kontrol Grubunda f1 ve f2 Dağılımı	29
Grafik 4. 3 Hasta ve Kontrol Grubunda f3 ve f4 Dağılımı	29

KISALTMALAR

SERPİN	Serin proteaz inhibitörü
PPK	Plazma prekallikrein
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
ABD	Amerika birleşik devletleri
HAÖ	Hereditör anjioödem
C1 inh.	C1 inhibitörü
MASP1	Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease 1
MASP2	Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease 2
C1INH-HAÖ	C1 inhibitör eksik veya fonksiyonu bozuk hereditör anjioödem
C1INH-n-HAÖ	C1 inhibitör normal hereditör anjioödem
FXII	Faktör 12
FXIIa	Faktör 12a
FXIIf	Faktör 12f
FXII-HA	Faktör 12 mutasyonuna bağlı HAÖ
PLG-HA	Plazminojen mutasyonuna bağlı HAÖ
ANGTP1-HA	Anjiopoyetin mutasyonuna bağlı HAÖ
KNG1-HA	Kininojen mutasyonuna bağlı HAÖ
MYOF-HA	Miyoferlin mutasyonuna bağlı HAÖ
HS3ST6	Heparan Sülfat 3-O-sülfotransferaz
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
C4	Serum kompleman faktör 4
C3	Serum kompleman faktör 3
C2	Serum kompleman faktör 2
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü

MG	Miligram
MI /kg	Mililitre/kilogram
IU/KG	İnternasyonel ünite/kilogram
Mg/kg	Miligram/kilogram
VHI	Voice Handicap Index
V-RQOL	Voice-Related Quality of Life
VPQ	Vocal Performance Questionnaire
Mm	Milimetre
HNR	Harmoni Gürültü Oranı
NHR	Gürültü Harmoni Oranı
OSAS	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
CPAP	Sürekli pozitif hava yolu basıncı
VLS	Videolaringostroboskopi
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
GER	Gastroözafagial reflü
LFR	Laringofarengeal reflü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditör anjioödem prevalansı 1/50000 olan, kadın ve erkeklerde eşit dağılım gösteren sıklıkla otozomal dominant kalıtım göstermekle beraber %25 oranında de novo mutasyonun olduğu bir hastalıktır [1-3]. Hereditör anjioödemde temel mekanizma C1 inhibitör (C1inh.) eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı aşırı bradikinin üretimi ve bunun sonucunda vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve düz kaslarda kasılma sonucu dokuda ve hücrelerde ödem oluşmasıdır [4, 5]. 3 tipi mevcut olup ekstremitelerde, yüzde, hava yolunda, genital, üriner ve gastrointestinal sistem mukoza ve submukoza içinde ödemin olduğu 2-5 gün süren tekrarlayan ataklarla karakterize bir hastalıktır [6, 7]. Larenks atakları en tehlikeli tablo olup hastaların yarısı yaşamlarında en az 1 kez larengeal atak geçirmektedir. Üst hava yolu tutulumunda boğazda dolgunluk hissi, yutma zorluğu, ses kısıklığı, ses kaybı, nefes alamama, hızlı nefes alıp verme, asfiksi olabilmektedir [1, 8].

Ses insanlar arasında iletişim için hayati bir fonksiyona sahiptir ve bireyleri temsil eden bir parmak izi gibidir. Ses oluşumu solunum, fonasyon, rezonans ve artikülasyon olmak üzere 4 aşamadan oluşmaktadır. Ses için temel enerji kaynağı subglottik vokal traktus olup ses vokal kordlarda oluştuğundan sonra supraglottik vokal traktta özellik kazanır [9]. Akciğerlerden iletilen hava vokal kordlarda titreşim yapar ve primer glottik ses oluşur [10]. Üretilen primer ses supraglottik larenks, farenks, oral kavite, nazal kavite ve paranasal sinüsler tarafından rezonansa uğrar [11]. Rezonans sonrası damak, dil ve dudak aracılığıyla fonasyon anlamlandırılır ve bu duruma artikülasyon denir [12]. Vokal trakt bölümlerinin her birinde meydana gelen değişim ses özelliklerinde değişime neden olmaktadır. Sesteki bu değişiklikler subjektif ve objektif yöntemlerle incelenebilmektedir.

Hereditör anjioödemde vokal traktta mukoza ve submukozada şişlikler olmaktadır [1]. Bu sebeple sesin oluşumundaki tüm komponentler etkilenebilmektedir. Çalışmamızda hereditör anjioödem hastalığının kronik durumda ses üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır bu sebeple subjektif ve objektif değerlendirme parametreleri kullanılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HEREDİTER ANJİOÖDEM

Hereditör anjioödem (HAÖ) aşırı bradikinin üretimine bağlı, kaşıntı ve ürtikerin eşlik etmediği deride ve mukozalarda ödemle seyreden nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır [13, 14]. Sıklıkla deri, gastrointestinal sistem ve hava yolu mukozasında tutulum olur [15].

2.1.1 Tarihçe

Hipokrat (460-377 M.Ö.) ödemi dokulardaki şişmeyi tanımlamak için kullanmıştır [16]. Quincke 1882 yılında anjioödemi tıbbi terim olarak tanımlamıştır[16]. Osler 1887 de Philadelphia Sinir Hastalıkları birimine atanmış ve orada 24 yaşında ağrısız, kaşıntısız ve 1-4 gün arası seyreden şişme atakları olan kadın hastadan bahsetmiştir(Bayan H.). Bu ataklarda karın ağrısı, bulantı kusmanın eşlik ettiğini belirtmiştir. Bayan H. annesinde de benzer bulgular olduğunu raporlamıştır. Bayan H.'nin büyükbabası ailede 5 kuşakta benzer şikayetler olduğunu 2 aile üyesinin asfiksi nedenli kaybedildiğini belirtmiştir [17]. Osler'den 75 yıl sonra Donaldson başkanlığındaki araştırma grubu C1 inhibitörünün anjioödem gelişimindeki merkezi rolünü tanımladılar [16].

1962 yılında Landerman HAÖ belirti, semptom ve ayırıcı tanı kriterlerini belirledi ve alerjik ve alerjik olmayan kalıtsal ve kalıtsal olmayan kriterleri belirledi. Alerjik tip anjioödemde alerjenlere maruziyet sonrası oluştuğunu, nadiren prodromal dönem olduğunu, antihistaminik ve adrenaline yanıtın iyi olduğunu tanımlamıştır[18]. 1965 yılında Rosen ve arkadaşları bir grup HAÖ hastasının plazmasını incelediğinde C1 inh. düzeyinin normal hatta yükselmiş olduğunu ancak işlevsiz olduğunu saptadı ve böylece tip 2 HAÖ tanımlandı [19].

Bu çalışmalardan birkaç yıl sonra Allen Kaplan ve arkadaşları kontakt sisteminden üretilen plazma kinin mediatörünün vasküler permeabilite artışı ve doku ödeminden sorumlu olduğunu saptamışlardır [20]. Yapılan çalışmalar sonucunda 1990 yıllarının sonunda Quincke'den yaklaşık 115 yıl sonra kontakt koagülasyon sisteminin son ürünü olan bradikinin HAÖ gelişiminde temel mediatör olduğu kanıtlanmıştır [16]. 2000'li yıllarda yeni tip HAÖ tanımlanmıştır bu hasta grubunda C4 ve C1 inhibitör düzeyinin normal olduğu fakat artmış bradikinin üretiminin olduğu gösterilmiştir.2006 yılında faktör 12 genindeki mutasyondan kaynaklandığı saptanmış olup tip 3 olarak adlandırılmıştır [16].

2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetiği

HAÖ prevalansı 1/50.000 olarak tahmin edilmekte olup 1/10.000-100.000 arasında değişmektedir [2]. Yine 2020 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmada 67 000’de bir hastada görüldüğü ve bu hasta gruplarının % 90’ının HAÖ tip 1 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ABD de yaklaşık 5000, dünya genelinde yaklaşık 116.100 hasta olduğu ortalama olarak tahmin edilmiştir. Normal C1-INH HAÖ tipinde anlamlı veri bulunmamaktadır. Tek merkezli yapılan bir çalışmada 1058 izole anjioödemli olan hastaların 353 ünde C1-INH eksikliği ve 6 hastada Faktör 12 mutasyonu gösterilmiştir [14].

Cinsiyet ve etnik grup arasında belirgin fark yoktur [1]. Otozomal dominant kalıtım göstermekte olup C1-INH eksikliği olan hastaların %25 inde aile öyküsü olmaması nedeni de novo mutasyonlar kaynaklı da olabileceği belirtilmektedir [3].

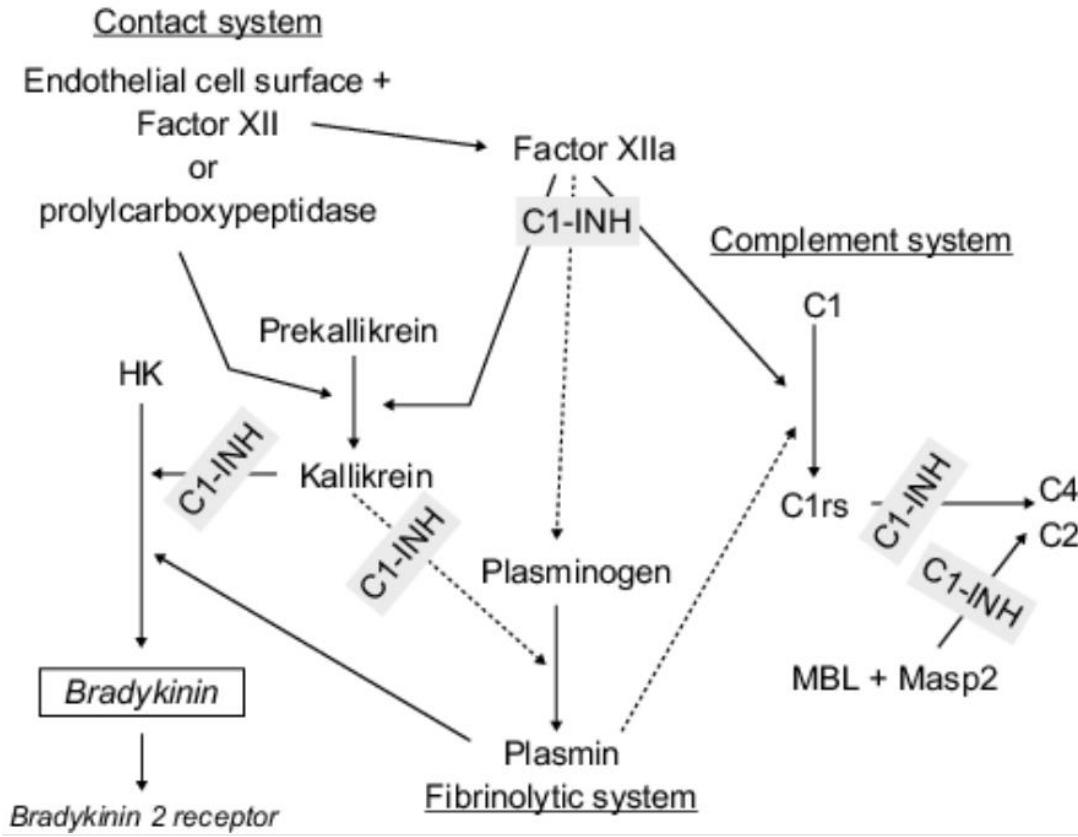
2.1.3 Patogenez ve Sınıflaması

HAÖ’de temel mekanizma bradikinin reseptörüne bağlanarak vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve düz kaslarda kasılma sonucu dokuda ve hücrelerde ödem oluşmasıdır [5]. C1 inhibitör multifonksiyonel serin proteaz inhibitörü(SERPİN) bir glikoproteindir [21, 22]. Plazmada kontakt aktivasyon sistemi, koagülasyon sistemi, kallikrein-kinin sistemi ve kompleman sistemi olmak üzere farklı plazma kaskadlarını inhibe etmektedir. Kontakt sistemin ürünü olan bradikinin oluşumunda temel mediatördür [21]. C1 inh. eksikliğinde veya fonksiyon bozukluğunda plazma kontakt sistemin etkilenmesine bağlı olarak bradikinin üretiminde artış bunun sonucunda HAÖ atakları meydana gelmektedir.

2.1.3.1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 inhibitör

Plazma kontakt sistemi ve kallikrein-kinin sistemi eş anlamlı kabul edilse de birbirleriyle iç içe olan iki sistemdir. Plazma kontakt sisteminde temel proteinler faktör 12, plazma prekallikrein(PPK) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HMWK)’dir. Faktör 12 dolaşımda aktive olmamış proenzim olarak bulunmakta olup negatif yüzeylerle reaksiyon sonucu aktif formu olan faktör 12a (FXIIa)’ya dönüşür [5]. Yine FXIIa’nın oluşumuna katkı sağladığı plazmin ve kallikrein de pozitif geri dönüş ile FXIIa oluşumunu hızlandırır. Östrojenin FXII oluşturan gende transkripsiyona neden olmasından dolayı dışarıdan östrojen alımı veya gebelik, menstruasyon gibi östrojen artışı olan durumlarda da buna bağlı olarak FXII oluşumu uyarılır [23]. FXIIa prekallikrein kallikrein dönüşümünü katalize eder ve FXIIa ve kallikrein HMWK’nin yıkılıp bradikinin oluşumuna yol açar. FXIIa’dan sonraki

ürün olan faktör 12f (FXII f) de plazminojenden plazmin oluşumunu katalize eder ve plazmin de HMWK'den bradikinin oluşumuna katkı sağlar [5].



Şekil 2. 1 Plazma Kontakt Sistemi ve C1 İnhibitörleri

C1 inhibitör SERPİN ailesinden olup kompleman (klasik yoldaki C1r ve C1s, lektin yolundaki MASP1, MASP2),plazma kontakt (faktör 12 ve kallikrein),koagülasyon (faktör 11 ve trombin) ve fibrinolitik (doku plazminojen aktivatörü ve plazmin) kaskatlarını inhibe eden bir glikoproteindir [24].

C1 inhibitör klasik kompleman yolağındaki C1qrs kompleksini inhibe ederek C1q, C1s ve bunların ürünü olan C4 ve C2 aktivasyonunu engellemektedir ve herediter anjiödemde C4 ve C2 aşırı tüketimine bağlı C4 ve C2 düzeyinde düşüklük izlenmektedir [5].C1 inhibitör eksikliğinde faktör 12 ve kallikrein aktivasyonu üzerindeki engelleme ortadan kalkacağı için aşırı bradikinin üretimi olmaktadır [4].

Bradikinin HMWAK'in proteolitik yıkımı sonucu oluşan peptit yapıda olmayan bir moleküldür [25].Bradikinin esas etkisini endotel yüzeyinde bulunan B2 reseptörüne

bağlanarak oluşturmaktadır ve bunun sonucunda damar geçirgenliğinde artışa, vazodilatasyona ve düz kas kasılmasına yol açar [5].

2.1.3.2 Sınıflama

Hereditör anjiyoödem temel olarak C1 inhibitör (C1inh.) fonksiyonuna göre ikiye ayrılır, C1 inh düzeyi veya aktivitesinde bozukluk olan (C1INH-HAÖ) ve C1 inh. düzeyi ve aktivitesi normal olan (C1INH-n-HAÖ) olmak üzere. C1 inh. fonksiyon bozukluğu SERPİNG 1 genindeki mutasyon sonucu oluşur ve C1INH-HAÖ 2 alt gruba ayrılır [6].

Tip 1 HAÖ'de C1 inh. düzeyi düşüktür ve fonksiyon bozukluğu mevcuttur. HAÖ hastalarının yaklaşık %85 , tip 1 dir [6, 26].

Tip 2 HAÖ'de C1 inh. fonksiyon bozukluğu mevcuttur ve bu hastalarda kompanse olarak C1 inh düzeyi artmıştır nadiren normal olarak da görülebilir. HAÖ hastalarının yaklaşık %15'i tip 2 dir [6, 26].

C1INH-n-HAÖ olarak adlandırılan tip 3 HAÖ 2000 yılında tanımlanmıştır ve 6 genetik mutasyon saptanabilmiştir. Saptanan bu genler Faktör 12 (FXII-HA), plazminojen (PLG-HA), anjiopoetin 1 (ANGTP1-HA), kininojen 1 (KNG1-HA) ,myoferlin (MYOF-HA) ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genlerindedir [6, 26]. Bununla beraber hala saptanmayan mutasyonlar olduğu bilinmekle beraber bu hasta grubunun prevalansı tam olarak bilinmemektedir [26]

2.1.4 Klinik

Hereditör anjiyoödem ekstremitelerde, yüzde, hava yolunda, genital, üriner ve gastrointestinal sistem mukoza ve submozasında ödemin olduğu 2-5 gün süren tekrarlayan ataklarla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır [7]. Bu ataklarda ürtiker ve kaşıntı eşlik etmez. HAÖ semptomları birkaç saat içerisinde kötüleşebilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve dışarıdan östrojen alımı hastalığın seyrini olumsuz etkiler. HAÖ semptomları histamin ilişkili ödemden farklı olarak epinefrin, kortikosteroid ve antihistaminiklere yanıtızdır. Semptomlar 2 yaşından önce başlamakla birlikte hastaların %50'sinde şikayetler 10 yaşına kadar olur ve ergenlik sonrası atakların sayısı ve şiddeti artar. HAÖ'de atakların seyri aynı ailenin farklı üyelerinde değişkenlik göstermektedir [6].

Hastalarda fiziksel stres, cerrahi işlemler, diş çekimi, yazmak ve çekiç çakmak gibi mekanik baskıya sebep olan günlük aktiviteler, uzun süreli ayakta durma, enfeksiyon,

duygusal stres, ACEİ ve östrojen içeren oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar, mevsimsel değişiklikler atakları tetikleyebilir [8, 27].

Hastalarda atak öncesi deride ve ekstremitelerde eritema marjınatum benzeri döküntü, kaşıntı, karıncalanma, yanma, uyuşma, ağrı, gerginlik, yorgunluk, halsizlik, depresyon, anksiyete, bulantı, hazımsızlık, şişkinlik gibi prodromal belirtiler görülebilir [28].

Ekstremitte tutulumu en sık tutulum olan bölge olup hastaların %96'sında görülür ve bu durumda hastaların günlük aktivitelerinde kısıtlama olur. Ekstremitte atakları nadiren hastane yatışına sebep olmakla beraber normal aktiviteyi kısıtlayan ataklardır [8]. Derideki oluşan anjoödem kaşıntısızdır ve ürtiker eşlik etmez hastaların bir kısmında eritema marjınatum eşlik edebilir [6].

Abdominal ataklar hastaların %93'ünde görülmektedir. Bu ataklarda bulantı, kusma, ishal, bağırsak tıkanıklıkları ve bağırsak duvarından sıvı kaybına bağlı hipovolemik şok eşlik edebilir. Karın ağrılarında defans ve rebound olabilir bu yüzden ağrılar akut batın ile karışabilir ve bu da hastalara gereksiz cerrahi yapılmasına neden olur [8].

Larenks atakları en tehlikeli tablo olup hastaların yarısı yaşamlarında en az 1 kez larengeal atak geçirmektedir. Larengeal ödem HAÖ hastalarında önemli mortalite sebeplerinden biridir. Hastalarda trakeostomi ve entübasyon gerekebileceği için hastanede yakın takip gerekir [8]. Üst hava yolu tutulumunda boğazda dolgunluk hissi, yutma zorluğu, ses kısıklığı, ses kaybı, nefes alamama, hızlı nefes alıp verme, asfiksi olabilir [1].

2.1.5 Tanı ve Laboratuvar

Hereditör anjioödem tanısı klinik ve laboratuvar testleriyle beraber konulmaktadır. Tekrarlayan ürtikerin eşlik etmediği anjioödem atakları olan, tekrarlayan karın ağrısı ve kusması olan, larengeal ödem öyküsü olan ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda şüphelenilip laboratuvar testleri yapılmalıdır. Laboratuvar testlerinde serum kompleman faktör 4 (C4), C1 inhibitör proteini(C1inh) ve C1 inh. fonksiyonuna bakılmaktadır [1].

Hastaların hemen hepsinde atak sırasında ve ataklar arasında C4 düzeyi düşük bulunur. Kompleman faktör 3 (C3) normal bulunurken kompleman faktör 2 (C2) atak sırasında düşük bulunur. Bununla beraber normal C4 seviyesi HAÖ'ü tam manasıyla dışlamaz çünkü hasta gruplarının %1'inin altında C4 seviyesi normal olarak izlenebilir [29]. HAÖ hastalarında C4 tarama testi olarak kullanılabilir [8]. C4'ün değerinin %50 altında olması düşük olarak kabul edilmektedir [30].

C4 düzeyi ile beraber C1 inh. düzeyi ve fonksiyonunun ölçümü hem hastalığın tanısı koymada hem de HAÖ alt tipini belirlemede fayda sağlamaktadır. Eğer C4 ve C1 inh. düzeyi düşükse hastada tip 1 HAÖ tanısı konulur. Klinik olarak hastada HAÖ'den şüpheleniliyorsa ve C4 düzeyi düşük C1 inh. düzeyi normal veya artmışsa C1 inh. fonksiyonuna bakılır, C1 inh. aktivitesi de düşükse tip 2 HAÖ olarak değerlendirilir [1]. C1 inh. alt değeri 15 mg/dl'dir [31].

Tip 1 ve tip 2 HAÖ'de genellikle genetik test gerekli değildir çünkü hastaların %25'inde de novo mutasyon olması nedeni yeterli katkı sağlamamaktadır. Fakat 1 yaş altında ve anne karnında, kompleman faktörlerinin yeterli üretimi olmadığı için genetik test faydalı olabilir [1].

Tip 3 HAÖ'de C4 ve C1 inh. düzeyi ve fonksiyonu normal olarak izlenmektedir bu hasta gruplarında klinik şüphe halinde genetik tarama yapılması gerekmektedir [1]. Genetik taramada Faktör 12 , plazminojen , anjiopoetin 1, kininojen 1 , myoferlin ve heparan sülfat 3-O-sülfotransferaz 6 genlerindeki mutasyonlara bakılmaktadır [6, 26].

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Hereditör anjiyoödem tanısını koyarken diğer anjiyoödem yapan nedenleri dışlamak gerekmektedir [8].

İdiopatik anjiyoödem 1 yıl içerisinde 3'den fazla olan kadınlarda daha sıklıkla görülen ve dünya genelinde insanların %20'sinden fazlasında görülen en sık anjiyoödem tipidir. Bu hastalarda ürtiker olması ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır [8].

ACEİ kullanımına bağlı oluşan anjiyoödem bu ilaç grubunu kullanan hasta sayısının fazla olması nedeni anjiyoödem en sık 2. sebebidir. En sık dudaklarda, dilde ve yüzde şişlik olmakla beraber gastrointestinal sistem duvarında da şişlik olabilmektedir. Şikayetler en sık ilaç alımından itibaren 1 ay içerisinde görülür [8].

Edinilmiş anjiyoödem lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyona sekonder oluşur. Klinik olarak HAÖ'e benzemekle beraber tipik olarak 2 farkı vardır; ilk farkı orta yaşta çıkar(HAÖ erken yaşlarda görülür) , ikinci farkı aile öyküsü yoktur [8].

2.1.6 Tedavi

Hereditör anjiyoödem genetik bir hastalık olduğu için günümüzde tam manasıyla tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Hastalığın temel tedavi stratejisi atakların önlenmesi veya geriletilmesi, mortalite ve morbiditenin düzeltilebilmesi ve yaşam kalitesini arttırmaya

yöneliktir. Atakların tedavisi, kısa dönem ve uzun dönem profilaksi olmak üzere temelde 3 tedavi yaklaşımı mevcuttur [7] .

2.1.6.1 Atak Tedavisine Yaklaşım

Hereditör anjioödem atak tedavisinde C1 inhibitör konsantreleri, kallikrein inhibitörü (ecallantide), bradikinin reseptör blokeri (ikatibant) güçlü şekilde önerilmektedir. Atak tedavisinde androjenlerin ve traneksamik asitin etkili olmadığı gösterilmiştir. Atak tedavisinde atak süresini kısaltmakta ve morbidite üzerine etkili olmaktadır. Her hastada kendi kendine tedavi edebilecek atak yönetiminin olması gerekmektedir [7]. Her hastanın atak sırasında evde ulaşabileceği standart ilaçlardan 2 doz bulundurması önerilmektedir [6]. Mevcut ilaçlara ulaşamadığı durumlarda hastalara C1 inhibitör konsantresi içeren taze donmuş plazma verilmesi önerilmektedir. Taze donmuş plazma üzerine yeterli randomize çalışma olmadığı için ve bradikinin oluşuma katkı sağlayabilecek faktörler içerebileceğinden diğer tedavilere ulaşamadığında kullanılmalıdır [6]. Abdominal, yüz, ağız ve üst yolunum yolu ataklarında erken tedavi önerilmekle birlikte ekstremitte tutulumunda da disfonksiyonun ortadan kaldırılması için yine akut tedavisi yapılması konusunda ortak bir görüş birliği vardır [6].

2.1.6.1.1 C1 İnhibitör Konsantreleri

C1 inh. konsantreleri plazma kaynaklı ve sentetik olarak iki formda bulunmaktadır. Plazma kaynaklı C1 inh. konsantreleri adsorbsiyon, çöktürme, saflaştırma, pastörizasyon ve virüs filtremesi sonrası plazmadan elde edilmektedir. Plazma kaynaklı C1 inh. konsantresinin yarı ömrü 30 saatten uzundur. Plazma kaynaklı C1 inh. konsantreleri kullanımı genelde güvenlidir ve nadiren alerjik reaksiyon gibi yan etkiler olabilir, yine C1 inh. konsantreleri kullanımı hepatit b, hepatit c ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili bulunmamıştır. Dünya’da berinert ve cinryze olmak üzere onaylanmış iki plazma C1 inh. konsantresi mevcuttur [6]. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada 20 ünite/kg dozunda plazma C1 inh. konsantresi alan hasta grubunda 10 ünite/kg alan hasta grubu ve plasebo grubuna göre abdominal ve yüz ataklarında önemli bir düşüş olduğu gösterilmiştir [8]. 113 hastada yapılan çalışmada atak başladıktan sonra C1 inh. konsantresi verilen hasta grubunun %68 inde ilk 1 saatte %87 sinde ilk 4 saatte belirgin düzelme olduğu, ortalama semptomların gerileme süresinin 45 dakika olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %69.1’inde tek doz C1 inh. konsantresi tedavide yeterli olmuşken hastaların %30.1’inde ilk tedaviden 1 saat sonra ikinci doza ihtiyaç duyulmuştur [32].

Rekombinant C1 inh. konsantresi tavşan sütünden üç adımda ayrıştırma yapılarak elde edilmektedir. Yarı ömrü plazma kaynaklı C1 inh. konsantrelerine göre ortalama 3 saat daha kısadır ve tavşan ürünlerine karşı alerjisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir [33]. Rekombinant C1 inh. konsantrelerinin yarı ömrü uzun olmasından dolayı daha yüksek dozda uygulanması gerekmektedir ve 75 hastanın katıldığı randomize kontrollü çalışmada efektif dozun 50 ünite/kg(maksimum 4200 ünite) olduğu gösterilmiştir [34].

2.1.6.1.2 Bradikinin Reseptör Antagonisti(İkatibant)

İkatibant 10 aminoasitlik, bradikininin beta 2 reseptörünün spesifik ve seçici yarışmalı inhibitörü sentetik bir peptittir. 18 yaş üstü yetişkinlerde atak kullanımında endikedir. Plazma yarı ömrü 1-2 saat arasında değişmektedir. Güvenirliği ve tolerasyonu iyi olmakla beraber enjeksiyon yerinde lokal cilt reaksiyonları(yanma, kaşıntı, kabartı, eritem) yapabilmektedir. İkatibant enjeksiyonu sonrasında alerjik reaksiyon rapor edilmemiştir [33]. İkatibant dozu yetişkinlerde 30 miligram (mg) olup sıklıkla abdominal bölgeden yapılır. Atak tedavisinde tek doz yeterli olmakla beraber lüzum hali altı saat arayla toplamda 24 saatte en fazla üç kez olacak şekilde uygulanabilir [35].

2.1.6.1.3 Kallikrein İnhibitörü(Ekallantid)

Ekallantid Pichia Pastoris adlı mayadan üretilen 60 aminoasitlik bir proteindir. Etkisini yüksek molekül ağırlıklı kininin bradikine yıkımını ve pozitif geri dönüş ile faktör 12a uyarımını engelleyip daha fazla kallikrein oluşumunu engellemesi ile gösterir. Yarı ömrü iki saattir. Ekallantid verilen hastaların %3-4'ünde anafilaksi saptanması nedeniyle medikal merkezlerde sağlık uzmanı eşliğinde uygulanmalıdır [33]. Yetişkinlerde dozu 30 mg'dır ve subkutan olarak uygulanır [1].

2.1.6.1.4 Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma atakta kullanılan ilaçlara ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir. Taze donmuş plazmanın atak tedavisinde kullanımına ilişkin belirgin çalışma olmamakla beraber muhtemelen içerisinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı kinin, prekallikrein, faktör 12a'dan dolayı atak semptomlarının kötüleştiğini gösteren vakalar vardır [6]. Atak sırasında başlangıç dozu iki ünite olarak verilir semptomlar gerilemezse aynı doz 2-4 saat arasında tekrar uygulanabilir. Eğer yüklenmeye sebep olabilecek hastalığı mevcut olan bir hasta grubu varsa bu hastalarda volüm ve kardiyopulmoner fonksiyon takip edilerek 10-15 mililitre/kilogram (ml/kg) dozunda verilebilir. Tedavinin riski kan ürünü vermeye bağlı bulaşıcı hastalıklara maruz kalma olabilmektedir [35].

2.1.6.1.5 Atakta Etkisiz Tedaviler

Androjenler ve traneksamik asit atakları önlemede faydalı olsa da atak tedavisinde etkinliği gösterilememiş tedavilerdir. Adrenalin histamin aracılı anjioödemlerde etkin olmasına rağmen bradikinin aracılı anjioödemlerde etkinliği gösterilememiştir. Yine antihistaminiklerin ve steroidlerin etkinliği gösterilememiştir. Yapılan nadir çalışmalarda solunabilen ve intravenöz şekilde verilen heparin ve heparin benzeri bileşikler incelenmiştir fakat tedavide kullanılabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır [35].

2.1.6.2 Kısa Süreli Profilaksi

Hereditör anjioödem hastaları atak tedavisinin yanı sıra profilaksi tedavisine de ihtiyaç duyabilmektedir. Profilaksinin temel amacı atak oluşumunu önlemek veya atak oluşabilecek durumlarda şişliğin süresini ve derecesini azaltabilmektir [6]. Cerrahi işlemler, dişle ilgili medikal işlemler ve endoskopi, bronkoskopi, entübasyon gibi üst solunum yolu ve oral kavitede yapılan mekanik işlemler atak gelişimini tetiklemektedir [33]. İşlemlerden sonraki ilk 24 saatte şişlikler meydana gelebilmektedir. Diş çekimi işlemi öncesinde profilaksi verilmeyen hastaların üçte birinde atak meydana gelmiştir, bu atakların hastaların %50'sinde ilk 10 saatte %75 inde ilk 24 saatte olduğu raporlanmıştır [33]. Özellikle larengeal ödeme sebep olabilecek diş çekimi ve ağız içi cerrahi işlemler öncesinde profilaktik tedavi önerilmektedir [33].

Kısa dönem profilakside C1 inhibitör konsantreleri kullanılmaktadır fakat bu ilaçların etkinliğine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır ve hastaların bir kısmında profilaktik ilaç verilmesine rağmen nadiren de olsa atak olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber profilakside C1 inhibitörlerinin işlemden 1-6 saat önce ve 20 internasyonal ünite/kilogram(IU/kg) veya 1000 IU dozunda verilmesi önerilmektedir. Taze donmuş plazma C1 inh. konsantrelerine ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir [33].

Yine androjenler C1 inh. konsantrelerine ulaşamadığı durumlarda kullanım kolaylığı, tolerasyonunun iyi olması ve çocuklarda kullanılabilmesi nedeniyle kısa dönem profilakside tercih edilebilmektedirler. C1 inh. konsantrelerine göre dezavantajı etkinliğinin düşük olması, gebelerde(son trimestır hariç) ve emzirenlerde kullanılamaması ve yalnızca elektif işlemlerde kullanılabilmesidir. Yan etki olarak adet bozukluğu ve duygusal durum bozukluğuna sebep olabilmektedir. İşlemden 5 gün önce kullanılmaya başlanıp işlemde 2-5 gün sonraya kadar kullanılmalıdır. Danazol için önerilen doz 2,5-10 miligram/kilogram (mg/kg) olup maksimum doz 600 mg'dır [36].

Traneksamik asit geçmişte kısa dönem profilakside kullanılmış olmakla beraber etkinliğinin düşük olması nedeniyle artık kullanımı önerilmemektedir [33].

2.1.6.3 Uzun Süreli Profilaksi

Hereditör anjioödemde uzun süreli profilaksi hastalarda meydana gelebilecek atakların şiddetini ve sayısını azaltmaya yöneliktir. Uzun süreli profilaksi hastalarda eşlik eden ek hastalıklara, atakların seyrine, şiddetine, sıklığına ve lokalizasyonuna göre bireysel olarak planlanmalıdır. Uzun süreli profilaksi alan hastalar tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için yakın gözlem altında tutulmalıdırlar [7].

Uzun süreli profilakside temelde tedavi stratejisi iki basamakta yer almaktadır. İlk basamakta intravenöz ve subkutan uygulanan C1 inh. konsantreleri ve kallikrein inhibitörleri yer almaktadır. İntravenöz uygulanan plazma kaynaklı C1 inh. konsantrelerinin uzun süreli profilakside etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [6]. 2008 yılında yapılan çalışmayla plazma kaynaklı C1 inh. kullanımının atakları %50 oranında azalttığı yine 2018 yılında yapılan çalışmada 6 yaşın altında da kullanılabilceği gösterilmiştir [37]. Hastalarda standart profilaksi dozu haftada 2 kez uygulanan 1000 IU olmasına rağmen yapılan bir çalışmada intravenöz olarak C1 inh. konsantrisi verilen hastaların %7,5'inde yeterli etkinlik sağlanamamıştır bu hasta gruplarında haftada 3 doz maksimum 2500 IU'e kadar tedavi verildiğinde yeterli etkinlik sağlanmıştır [38]. Tedavinin zorluğu intravenöz uygulandığından dolayı damar yolu ihtiyacı olmasıdır bunu kolaylaştırmak için port ile hasta takip edilebilir fakat bu yöntemin de emboli ve enfeksiyon riski mevcuttur [6, 7].

Subkutan uygulanan C1 inh. konsantreleri son dönemde uzun dönem profilakside popüler olmaya başlamıştır [6]. Yapılan bir çalışmada 16 hafta boyunca 60 IU/kg dozunda subkutan verilen C1 inh. konsantrelerinin atakları %95 oranında azalttığı gösterilmiştir [39]. Subkutan uygulanan C1 inh. konsantreleri güvenli ve tolere edilebilir olmasına rağmen nadiren de olsa lokal cilt reaksiyonlarına sebep olabilmektedir [6].

Kallikrein inhibitörü olarak profilakside lanadelumab ve berotralstat kullanılmaktadır. Lanadelumab insan monoklonal antikordur. Önerilen dozu 2 haftada bir uygulanan 300 mg'dır atak sıklığı azalan hastalarda 6 aydan sonra 4 haftada bir 300 mg kullanılabilceği belirtilmektedir. Subkutan uygulanır ve yan etki olarak lokal cilt reaksiyonları ve baş dönmesi yapabilir [6]. Berotralstat oral kullanılan kallikrein inhibitörüdür. Yapılan bir çalışmada 77 hastaya 28 gün boyunca tek doz 62,5 mg,125 mg,250 mg ve 350 mg dozlarında berotralstat verilmiş en etkin tedavi dozu 125 mg olarak saptanmıştır ve en sık yan etki olarak

da karın ağrısı ve ishal izlenmiştir [40]. APeX-2 çalışmasında 12 yaş üstü 121 hasta çalışmaya alınmış ve 110 mg ve 150 mg dozlarında ilaç verilmiş en etkin dozun 150 mg olduğu gösterilmiştir [41].

Zayıflatılmış androjenler uzun yıllardır uzun süreli profilakside kullanılan oral ilaçlardır. Androjenlerin C1 inh. düzeyini arttırarak etki gösterdikleri düşünölmekle beraber etki mekanizmaları tam manasıyla bilinmemektedir [42]. Androjen preparatları olarak danazol, stanazol, oxandrolone, tibolone, metiltestesteron bulunmakla beraber en sık danazol kullanılmaktadır. Uzun dönem profilakside önerilen doz 50-200 mg arasında değişmektedir. Doz artışına bağlı yan etkilerde artış olacağı için günlük 200 mg üstü kullanımı önerilmemektedir. En sık yan etkileri kilo alımı, lipit bozuklukları, kıllanmada artış, karaciğer enzimlerinde yükselme, adet düzensizlikleri ve depresyondur. Gebelerde, emziren kadınlarda, 16 yaş altında, nefrotik sendromda, karaciğer hastalıklarında, hipertansiyonu ve hiperlipidemisi olanlarda, meme ve prostat kanseri olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir [43]. Etkisi 48 saat civarında başladığı için atak sırasında kullanılmamaktadır [6].

Plazmin inhibitörleri olarak traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit uzun süreli profilakside kullanılabilir fakat etkisi diğer tedavilere göre daha düşüktür [6]. C1 inh. konsantrelerinin bulunamadığı ve androjenlerin kullanılmayacağı gebelerde, çocuklarda ve gebelik planı olan kadınlarda kullanılabilmesi avantajdır. Traneksamik asit oral kullanılan formdur ve dozu 1-3 gram arasında değişmekle beraber maksimum doz 6 gramdır [6]. Yan etkileri nadir olmakla beraber gastrointestinal yan etkilere, miyalji, kreatin kinaz artışı ve tromboza neden olabilmektedir [33].

2.2 SES

Ses insanlar arasında iletişim için hayati bir fonksiyona sahiptir ve bireyleri temsil eden bir parmak izi gibidir. Ses akciğerden iletilen havanın vokal kordlarda yaptığı titreşim sonucu oluşmaktadır ve üst solunum yolu sesin akustik oluşumuna katkıda bulunur [9, 44]. Ses üretim sürecindeki değişiklikler (akciğer kapasitesi, larenks ve supralarengeal ses yolunda meydana gelen değişiklikler) ses özelliklerinde farklılıklara neden olabilmektedir. Sesin analizi subjektif ve objektif olarak değerlendirilebilmektedir [9]

2.2.1 Sesin Oluşumu

Ses oluşumu temelde dört aşama ile oluşmaktadır; solunum (respirasyon), fonasyon, artikülasyon ve rezonans.

Ses için temel enerji kaynağı subglottik vokal traktustur. Akciğerden ekspirasyon sonucu oluşan hava akımı vokal kordların açılmasını sağlar hava akımı geçtikten sonra vokal kordlar tekrar kapanır. Vokal kordlar kapanınca subglottik basınç tekrar artar ve vokal kordlar bu basınçla tekrar açılır ve bu durum vibrasyon döngüsünde frekans sayısınca tekrarlanır [10]. İspirasyonda temel kaslar diyafram ve eksternal interkostal kaslar olup ekspirasyon temelde pasif bir harekettir, aktif ekspirasyonda karın kasları ve internal interkostal kaslar görev almaktadır [45]

Glottik seviyede kordların açılıp kapanmasına bağlı oluşan titreşime primer glottik ses denmektedir [10].

2.2.2 Larenks anatomisi ve histolojisi

Sesin oluşumunda temel organ larenks olup larenksin diğer görevleri solunum ve yutmaya yardımcı olmasıdır. Larenks kartilajinöz iskelet, kas(intrensek ve ekstrensek olmak üzere iki adet kas grubu) ve mukozadan oluşmaktadır. Larenks yumuşak dokularla hyoid kemiğe asılı olarak bulunmaktadır.

2.2.2.1 Larenks kıkırdakları

Larenks dokuz kıkırdak içermekte olup tiroid, krikoid, epiglot kıkırdaklar tek; aritenoid, kornikülat, kuneiform, sesamoid kıkırdaklar çift olarak bulunmaktadır [46].

Tiroid kıkırdak: Larenksteki en büyük kıkırdak olup ses telleri önünde koruyucu kalkan olarak bulunur. İki laminanın füzyonundan oluşmakta olup erkeklerde 90 derece kadınlarda 120 derece ile birleşmesinden dolayı erkeklerde ses telinin uzamasına ve ses perdesinin alçalmasına sebep olur [47, 48].

Krikoid kıkırdak: Tiroid kıkırdağın altında ve trakea girişinin üzerinde bulunan larenksin tam halka olan tek kıkırdağıdır. Larenksin subglottik bölgesini çevreler. Krikotiroid membran bağlanır [46, 47].

Epiglot kıkırdak: Yaprak şeklinde dil kökü ve larenks girişi arasında bulunur [47]. Yutkunma sırasında yabancı cisimlerin larenkse kaçmasını önler [49].

Aritenoid kıkırdaklar: Arka krikoid kıkırdağın üst sınırında konumlanmış piramit şekilli kıkırdaklardır. Larenksin bazı intrensek kaslarının ve vokal kordun bağlanma yeridir [46].

Kornikülat kıkırdak: Fibroelastik yapıda olup aritenoid kıkırdak ile eklem yapar [50].

Küneiform kıkırdak: Fibroelastik yapıda olup ariepiglottikal bölgede bulunur [47].

2.2.2.2 Larenks eklemleri

Larenksin krikotiroid ve krikoaritenoid olmak üzere iki eklemi vardır.

Krikotiroid eklem: Tiroid ve krikoid eklem arasında bulunan sinovial eklemdir. Rotasyon ve çok az öne arkaya kayma hareketi yapar. Krikotiroid kasın kasılmasıyla tiroid kıkırdağın krikoid kıkırdak üzerinde hareket etmesini ve vokal kordların gerilmesini sağlar [51].

Krikoaritenoid eklem: Krikoid kıkırdak ve aritenoid kıkırdaklar arasında bulunur ve dışa aşağıya veya içe yukarıya hareketini yaparak plika vokalisleri birbirine yaklaştırır veya uzaklaştırır [51].

2.2.2.3 Larenks kasları

Larenks kasları intrensek ve ekstrensek olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Ekstrensek kaslar suprahoid kaslar(stilohyoid, geniohyoid, milohyoid, tirohyoid, digastrik ve stilofaringeus) ve infrahyoid kaslar(omohyoid, sternotiroid, sternohyoid ve tirohyoid) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Suprahoid kaslar larenksin elevasyonu sağlarken infrahyoid kaslar larenksin depresyonunu sağlar [47].

İntrensek kaslar primer olarak vokal kordların hareketinden sorumlu olup yapışma yüzeyleri larenks içerisindedir. Posterior krikoaritenoid kas glottisin açılmasını sağlarken, lateral krikoaritenoid kaslar, interaritenoid kaslar ve eksternal tiroaritenoid kaslar glottisin kapanmasını sağlar. Tiroaritenoid kaslar aynı zamanda vokal kordların gövdesini oluşturur. Krikotiroid kas sesin inceltmesinde rol oynar [49].

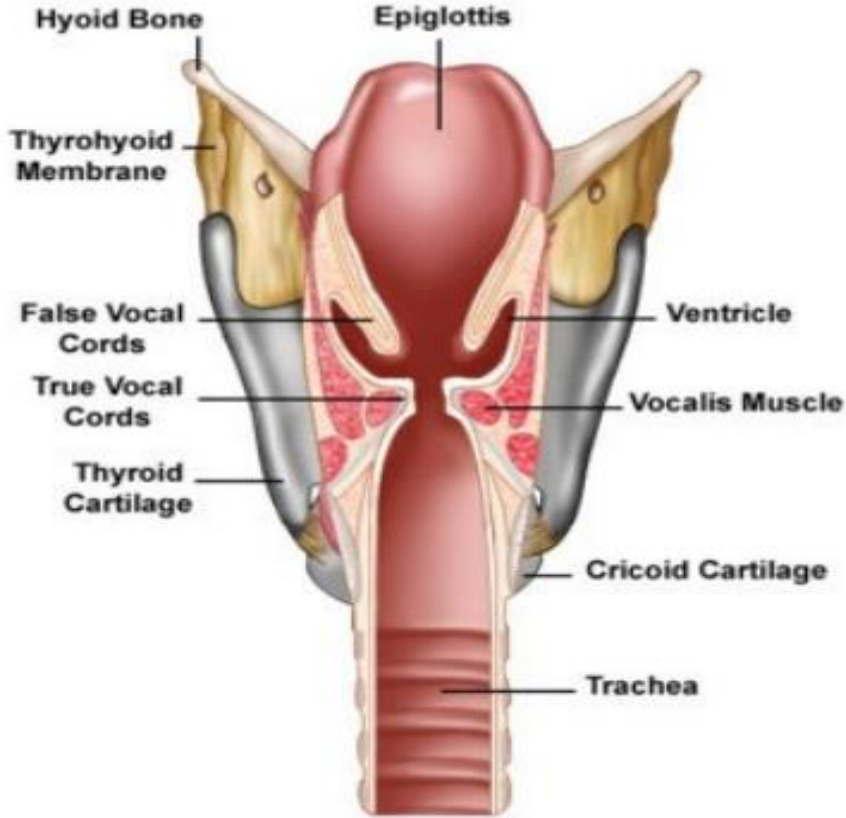
2.2.2.4 Larenks kanlanması ve inervasyonu

Larenks superior tiroid arterin superior larengeal ve krikotiroid dalları ile ve inferior tiroid arterin inferior larengeal dalı ile kanlanır. Venöz drenaj superior larengeal ven, superior ve median tiroid ven ile internal juguler vene olur [52].

Larenksin duyu ve motor sinirleri vagus sinirinden gelir. Vagusun rekürren larengeal dalı krikotiroid kası haricinde tüm intrensek kasları inerve ederken krikotiroid kası superior larengeal dalı inerve eder.

2.2.2.5 Endolarenks

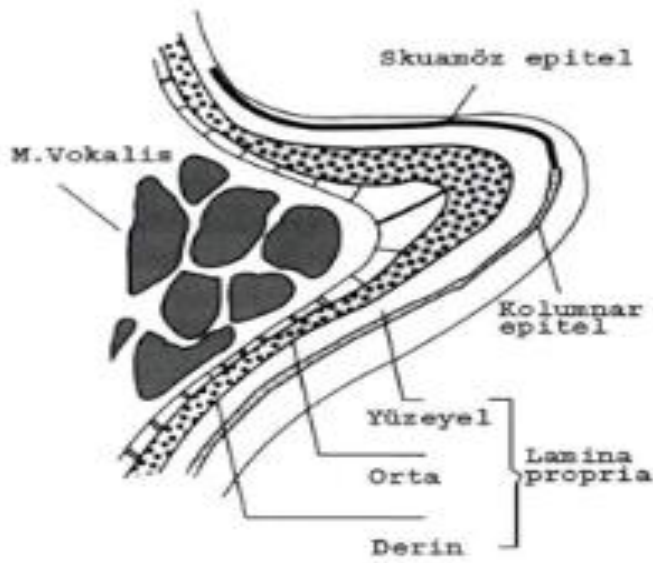
Vokal kordlar larenksi 3 ana bölüme ayırmaktadır; Supraglottik bölge, glottik alan ve subglottik bölge [53]. Supraglottik bölge vestibül ve morgagni ventrikülü içermektedir. Kuadrangüler membranın alt kenarını örten mukoza tarafından vestibüler kıvrımlar oluşur ve buna yalancı vokal kord denir. Ventriküler bölgede vokal kordların nemli kalmasını ve vokal kordların korunmasını sağlayan bezeler mevcuttur [54]. İnfraglottik alan vokal kordlardan krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan kısımdır.



Şekil 2. 2 Larenks Anatomisi

Glottis bölgesi vokal kordları ve anterior ve posterior komissürleri içermektedir [55]. Vokal kordlar önde anterior komissürde birleşir ve tiroid iç yüzüne yapışır, arkada aritenoid kıkırdağa bağlanırlar [10]. Kord vokalisin ön 3/5 i intermembranöz arka 2/5 kısmı interkartifajinöz adını almaktadır. Vokal kordların arasındaki boşluğa rima glottis denmekte olup erkeklerde ortalama boyu 23 mm kadınlarda 16 mm'dir. Rima glottisin maksimum açıklığı erkeklerde 19 mm kadınlarda 12 mm'dir [10]. Vokal kordlar çok katlı yassı epitel ile kaplı olup bu da travmaya dayanıklı olmasını sağlamaktadır [56]. Histolojik olarak vokal kordda 5 tabaka tanımlanmıştır; çok katlı yassı epitel, lamina proprianın yüzeyel, orta ve derin tabakası ve musculus vokalis diğer adıyla tiroaritenoid kas [56]. Epitel tabakası vokal kordları sarar ve içerisinde bulunan salgı bezleri ile vokal kordların birbirine çarpma

esnasında zarar görmesini engeller [10]. Lamina propria yüzeyel tabakadan derin tabakaya doğru ilerledikçe sertleşme eğilimindedir ve bu da sesin vibrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Yüzeyel tabaka aynı zamanda Reinke boşluğu olarak adlandırılmaktadır. Vokal kas her biri ayrı sinir demetinden uyarı alan kas demetlerinden oluşmuştur. Bu sayede kas lifleri birbirinden ayrı olarak kasılabilir ve farklı seslerin çıkartılmasını sağlar. Vokal kordun bu tabaka yapısı sayesinde her tabakanın farklı mekanik özellikleri bulunmaktadır, ilk dört tabaka pasif hareket ederken vokal kas tabakası hem pasif hem aktif hareket edebilmektedir. Düşük ses tonlarında ilk dört tabakanın yüksek ses tonlarında tüm tabakanın görev yaptığı öne sürülmektedir [10].



Şekil 2. 3 Vokal Kord Histolojisi

Vokal kord üzerindeki mukozanın dalga hareketine mukoza dalgası denmekte olup vokal kordun vibrasyonu subglottik basınç ve vokal kord fiziksel özelliğiyle ilişkilidir. Vokal kord kitlesinde ve katılığında artış yapan bütün patolojiler vibrasyonun frekans, amplitüd ve sürekliliğinde bozulmaya neden olmaktadır. Fonasyon esnasında bir saniyede oluşan vibrasyon sayısına temel frekans denmekte olup erkeklerde 100-150 hertz, kadınlarda 200-300 hertz normal olarak kabul edilmektedir [10].

2.2.3 Rezonans

Vokal kord vibrasyonu sonucu oluşan temel sesin supraglottik alandaki boşluklarda değişimidir. Rezonatör sistem supraglottik larenks, farenks, oral kavite, nazal kavite ve paranasal sinüsler tarafından oluşturulur [11]. Farenks konstrüktör kasları ile daralıp genişlemesiyle, larenks pozisyonunun yükselip alçalmasıyla, dil pozisyonunun değişimiyle,

burun hava girişini arttırıp azaltması ile rezonansa katkıda bulunur. Rezonans ile frekanslarda değişiklik olup formantlar ile bu değişiklikler saptanabilmektedir. Rezonatörün volümü azaldıkça rezonans frekansı artmaktadır [12].

2.2.4 Artikülasyon

Vokal kordda oluşan sesin rezonatör sistemde değişime uğramasıyla damak, dil ve dudak aracılığıyla konuşmanın oluşmasıdır. Fonasyonun anlamlandırılmasıdır [57].

2.2.5 Ses kısıklığı etyolojisi

Ses kısıklığı nedenleri organik ve fonksiyonel olarak iki kısma ayrılabilir. Akut üst solunum yolu enfeksiyonunda, 2 haftadan fazla olan ses kısıklığı, odinofaji, kilo kaybı, tek taraflı kulak ve boğaz ağrısı, şiddetli öksürük, hemoptizi durumlarında eşlik eden ses kısıklığı varsa ileri inceleme gerekmektedir. Ses kısıklığı nedenleri kabaca şu şekilde kategorize edilebilir; akut larenjit, kronik larenjit, benign vokal kord lezyonları, kanserler, nörolojik disfonksiyon durumları, fonksiyonel ses kısıklığı, sistemik hastalıklara bağlı ses kısıklığı [46].

Akut larenjit: Üç haftadan kısa süren genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ve akut ses zorlanması ile ilişkili durum. Öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı eşlik edebilir. Ses kısıklığı öksürüğe bağlı vokal kord submukozasında mikrotravmaya bağlı oluşur [46].

Kronik larenjit: Üç haftayı geçen larenjit durumuna denir. Kimyasal solunmasına, reflüye, kronik sinüzitteki post nazal akıntıya, kronik alkol kullanımına ve kronik ses zorlanmasına bağlı oluşabilir [46].

Benign vokal kord lezyonları: Bu grupta polipoid kordit (reinke ödemi),tekrarlayan solunum yolu papillomatozis, vokal kord polip ve nodülü yer almaktadır. Reinke ödemi sigaraya bağlı lamina proprianın yüzeyel tabakasında visköz materyal birimi sonucu vokal kordlarda şişme olmasıdır bunun sonucunda ses boğuk ve kaba çıkar. Papillomatozis insan papilloma virüs 6 ve 11 ile ilişkili olup ses kısıklığı ve solunum sıkıntısı yapabilir. Polip ve nodüller vokal kord tahrişine bağlı oluşmakta olup en sık nedenleri sigara, reflü ve kas gerilim disfonisidir. Polipler genellikle tek taraflı olma eğilimindedir. Nodül genellikle simetrik olup şarkıcılar gibi sesini sık kullanan insanlarda daha çok görülür [46].

Larengeal kanserler: Çoğunluğu yassı hücreli karsinom olup en sık sebebi sigara ve alkoldür [46].

Nörolojik disfonksiyon: Bu grupta tek taraflı vokal kord paralizisi, bilateral vokal kord paralizisi ve spazmodik disfoni yer almaktadır. Vagus ve rekürren larengeal sinir hasarına

bağlı oluşur. Tek taraflı vokal kord paralizisinde tek taraflı rekürren larengeal sinir hasarı olup etkilenen vokal kord paramedian pozisyonda kalır, kontralateral vokal kord fonasyon esnasında glottisi kapatamazsa zayıf, nefesli bir sesle hava kaçağı olur. Tek taraflı vokal kord paralizisi tiroid kanserine bağlı rekürren sinir tutulumuna, iyatrojenik sebeplere(tiroid, paratiroid, karotis endarterektomisi işlemlerine bağlı olarak), travmaya, viral enfeksiyonlara ve dejeneratif nöral hastalıklara(amyotrofik lateral skleroz, polio benzeri) bağlı oluşabilir. Bilateral vokal kord paralizisinde vokal kordlar dar bir açıklıkla orta hatta bulunmakta olup daha çok solunum sıkıntısına sebep olmaktadır. En sık sebep boyun cerrahisi ve entübasyona bağlı iyatrojenik sebep olmakla beraber, diyabet, myastenia gravis, hidrosefaliye bağlı sinir sıkışması da altta yatan diğer nedenlerdir. Yine romatoid artrit de krikoaritenoid eklemden fiksasyon yapıp aynı tablonun oluşmasına neden olabilmektedir. Spazmodik disfoni larenks kaslarının istemsiz kasılmasına bağlı oluşur konuşmada genellikle duraklama, boğuk ses olur. Botulinum enjeksiyonu ile tedavi edilebilmektedir [46].

Nörolojik hastalıklar: Bu grupta en sık sebep olarak parkinson, motor nöron hastalıkları, tremor ve myastenia gravis görülmektedir. Parkinsonda aerodinamik bozukluklar, zayıf kas aktivitesi ve verimsiz vokal kord titreşimine bağlı hipofonik ses olur, hastaların %70-90'ında larenks tutulumu vardır. Dejeneratif motor nöron hastalıklarında vokal kord paralizisi olabilmektedir, amyotrofik lateral sklerozlu hastaların dörtte birinde ilk şikayet ses bozukluğudur. Tremor ritmik salınımlı bir hareket olup parkinson, multiple sklerozda olabilir. Esansiyel tremorlu hastaların %25-30'unda larengeal tremor vardır. Myastenia gravisli hastalarda sesin kullanımına bağlı ses kısıklığı gelişebilir istirahatle düzelmeye eğilimindedir [46].

Fonksiyonel ses bozuklukları: Organik sebep olmadan oluşan ses bozukluklarıdır. Fonksiyonel disfoni öğretmenler gibi ses stresinin çok olduğu meslek gruplarında görülür. Larengeal konversiyon bozukluğu psikolojik bozukluğu olan hastalarda ses kısıklığı, afoni olmasıdır [46].

Ses kısıklığının bir diğer nedeni larengeal amiloidoz olup bu hastalıkta ilerleyici disfoni vardır [46]. Akciğer kapasitesini etkileyen intersitisyel akciğer hastalıkları, supravokal traktı etkileyen durumlarda da sesin özellikleri değişebilmektedir.

2.2.6 Sesin Değerlendirilmesi

Vokal trakttaki herhangi bir patoloji seste değişikliğe sebep olabilmektedir. Ses ve konuşma bozukluklarını değerlendirirken ilk önce anamnez ve fizik muayene ile

başlanmalıdır [11]. Son yıllarda sesin değerlendirmesinde kullanılan tetkikler ses bozukluğunun tanısını veya ses bozukluğu tedavisi sonrası iyileşmeyi göstermek için kullanılmaktadır. Sesin değerlendirilmesinde akustik analiz, algısal analiz, vokal performansın değerlendirilmesi, aerodinamik analiz ve vokal kord hareketlerinin değerlendirilmesi kullanılmaktadır [58].

2.2.6.1 Videolaringostroboskopi

Sesin oluşumunda en önemli organ larenks olup larenksin görsel değerlendirmesi indirekt laringoskop, rijit ve fleksible endoskop ve direkt laringoskop ile yapılabilmektedir. İndirekt laringoskopta larenks ayna ve prizma yöntemiyle değerlendirilebilmektedir. Fleksible endoskopun avantajı konuşma esnasında larenksin görüntülenebilmesi dezavantajı görüntü kalitesinin düşük olması ve rijit endoskopa göre hastaların daha invaziv işlem gibi değerlendirmesidir. Rijit endoskopun avantajı larenksi daha iyi görüntüleyebilmesidir [59].Direkt laringoskopi anestezi altında yapılır larenksin görüntülenmesinin yanı sıra biyopsi alınmasına da olanak sağlamaktadır [60].

Videolaringostroboskopi(VLS) günümüzde larenksin değerlendirilmesinde en verimli yöntemdir. Videolaringostroboskopi larenksin görüntüsünün ekrana yansıtılabilmesini ve büyük boyutlarda görüntülenebilmesini, vokal kordların vibrasyonunun değerlendirilmesini sağlar [58]. VLS sayesinde temel frekans, glottik kapanma, simetri, periyodiklik, amplitüt, mukozal dalga üretimi değerlendirilebilmektedir [61]. Kullanım kolaylığı, görüntünün kaydedilebilmesi ve hastaların ses tedavisi öncesi ve sonrası larenksin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye yardımcı olması sebebiyle önemli bir değerlendirme aracıdır [62].

2.2.6.2 Sesin Subjektif Değerlendirilmesi

Sesin subjektif değerlendirilmesi klinisyen tabanlı ve hasta tabanlı olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir.

Hasta bazlı değerlendirmede VHI(Voice Handicap Index),V-RQOL(Related Quality of Life), VPQ (Vocal Performance Questionnaire) gibi ölçekler kullanılmaktadır [63]. Hasta bazlı kullanılan ölçekler hastanın kendi sorununu belirleyip hastalık durumunda tedaviye uyumunda kritik öneme sahiptir [64].

Klinisyen bazlı değerlendirmede GRBAS ve CAPE-V kullanılmaktadır. GRBAS; Grade (Derece), Roughness (Kabalık), Breathiness (Nefeslilik), Astenity (Sesteki güçsüzlük), Strain (Gerginlik) parametrelerinden oluşur ve 4 puanlık sistemde değerlendirilir.

0:normal,1:hafif düzeyde bozukluk,2:orta düzeyde bozukluk,3:ileri düzeyde bozukluk olarak değerlendirilir [65]. CAPE-V sesteki şiddet, gerginlik, perde, kabalık, nefeslilik parametrelerinin değerlendirildiği 100 mm'lik görsel bir analogtur [65]. GRBAS pratik kullanımını nedenli daha çok tercih edilmektedir [64].

2.2.6.3 Sesin Objektif Değerlendirilmesi

Sesin objektif değerlendirilmesinde akustik ve aerodinamik analizler, elektromiyografi, elektroglossografi ile larenksin görüntülenmesi kullanılmaktadır. Tezimizde asıl değerlendirdiğimiz parametre olan akustik analiz için kullanılan programlar MDVP, Dr. Speech, Praat, LingWAVES, SpeechTool, VoxMetria ve TF32 analiz programlarıdır. Ses analizinde kullanılan bazı parametreler;

Temel Frekans (F0):Vokal kord seviyesinde oluşan temel ses frekansına denir. Vokal kordun bir saniyede oluşturduğu titreşim sayısına denmektedir. Birimi Hertz'dir. Larengeal patolojilerde(tümör gibi) ve vokal kord paralizilerinde temel frekans değişmektedir [66].

Jitter: Fonasyon sırasında ardışık iki temel frekanstaki farklılığa denmektedir.% olarak ölçülür ve yüksek seviyeler sesteki kararsızlığı gösterir. Praat'ta eşik değer %1,04'tür [67].

Schimmer: Sesteki amplitüd(şiddet) değişikliklerini göstermektedir.% olarak ölçülür ve yüksek değerler sesteki şiddet dengesizliğini göstermekle birlikte Praat'ta eşik değer %3,81'dir [67].

Harmoni Gürültü Oranı(HNR):Sesin harmonik enerji ve gürültü oranıdır. Gürültü seste oluşan periyodik olmayan düzensiz enerjidir. Vokal kordlardaki tam kapanmama ve hava kaçağı gürültüye neden olur. Harmoni gürültü oranının yüksek olması sesin düzenliliğini gösterir. Yine modifiye edilerek elde edilen Gürültü Harmoni Oranı(NHR) sesteki gürültü ile doğru orantı göstermektedir [66].

Formantlar: Sesin kişiden kişiye farklı algılanmasını sağlayan frekanslardır yani insanların seslerinin farklı olmasını sağlar. İnsanlarda F1,F2,F3,F4,F5 olmak üzere bilinen 5 formant vardır. Sesin supraglottik seviyedeki değişimine bağlı oluşur [68].

Hereditör anjioödem hasta grubunda vokal traktın bütün komponentlerinde mukozal şişliğin eşlik ettiği ataklar olmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda hereditör anjioödem hastalığının kronik dönemde ses üzerine etkisi amaçlanmış olup hastalar subjektif, objektif ses analizleriyle ve VLS ile değerlendirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12/02/2022 tarih ve 2022/3661 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi(NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğinde herediter anjioödem hastalığı ile takipli 31 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak 18-65 yaş arası 25 katılımcı alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Sigara içenler, gastroözefageal reflü hastalığı olanlar, ses hastalığı olanlar , laringeal cerrahi öyküsü olan ve oral kavite, orofarenks, nazofarenks veya larenkste sesi etkileyebilecek patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yine hasta grubunda akut larenks atağı olanlar çalışma dışı bırakılmış olup atak sonrası çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hiçbir hastaya değerlendirme öncesi ve sonrasında ses terapisi uygulanmamıştır. Yaş, cinsiyet demografik veriler toplanmış ve hastalara Mallampati sınıflandırması ve video laringostroboskopik muayeneyi içeren tam bir kulak burun boğaz muayenesi yapılmıştır. Değerlendirmeye alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna ses kaydı, akustik analizler ve ses handicap endeksi anketi,sesle ilgili yaşam kalite ölçeği ve reflü semptom endeksi anketleri yapılmıştır. Tüm muayene ve değerlendirmeler bu konuda deneyimli bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından yapılmıştır.İşlem sırasında HAÖ atağını tetikleyebilecek şekilde herhangi bir travmatik işlem yapılmamıştır.

3.1 Videolaringostroboskopik Muayene

Hastalar tıbbi işlem koltuğunda oturur pozisyonda nötral pozisyonda muayene edildi. Ağız boşluğu muayenesinden sonra endoskop larenks en iyi şekilde görüntüleninceye kadar ilerletildi. Video endoskopi kayıtlarının tamamı 4 mm çapında, 18 cm uzunluğunda ve 70° açılı rijit 4 mm Hopkins çubuk teleskop (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya) ile yapılmış ve endoskopik kamera sistemi (Karl Storz TELE PACK Endovizyon Sistemi) ile kaydedilmiştir (Tuttlingen, Almanya). Hastanın nefes alması ve 'a' sesli harfini söylemesi sırasında ses tellerinin hareketleri görselleştirilerek kaydedildi. Video kayıtları ağır çekimde, kare kare yeniden yorumlanmış ve deneyimli kulak burun boğaz uzmanları tarafından doğrulanmıştır.

3.2 Ses Kaydı ve Akustik Analizler

Ses kaydı ve akustik analizler, çevresel gürültüden arındırılmış izole bir odada gerçekleştirildi. Kayıtlar, bir Audio-Technica model AT2005 dinamik mikrofon (Audio-Technica Productions, Western Hemisphere) kullanılarak sabit bir ağızdan mikrofonu 15 cm

mesafede elde edildi. Hastalardan ölçümler öncesinde 1 saat boyunca kahve, çay ve alkol tüketmemeleri ve aç kalmamaları istendi. Hastalara, ses örneklerini maksimum kararlı fonasyon elde ederek standardize etmek için kayıttan önce üç kez sesli harfi rahat bir perde ve ses seviyesinde sürdürmeleri talimatı verildi. Daha sonra hastalardan 7 saniye boyunca 'a' sesli harfini telaffuz etmeleri istendi. Tüm akustik ölçümler Praat bilgisayar yazılımı kullanılarak yapıldı. (Paul Boersma, 2001. Versiyon 6.017, <http://www.praat.org/> adresinde çevrimiçi olarak mevcuttur). Tüm hastaların akustik ses analizlerinde şu parametreler değerlendirilmiştir: Temel frekans (F0), Formant frekansı (F1, F2, F3 ve F4), Frekans pertürbasyonu (Jitter), Genlik pertürbasyonu (Shimmer) ve Gürültü-Harmonik Oranı (NHR).

3.3 Subjektif Ses Analizi

Hastalardan ses durumlarıyla ilgili ses handikap endeksi (EK-1), sesle ilgili yaşam kalite ölçeği (EK-2) ve reflü semtom endeksi (EK-3) anketlerini doldurmaları istendi. Ses handikap endeksi, ses bozukluklarının günlük yaşam üzerindeki etkisini değerlendiren 10 maddeyi içermektedir. Puanlar problemin sıklığına göre 0 ile 4 arasında değişmektedir (0=hiçbir zaman, 1=neredeysen hiç, 2=bazen, 3=hemen hemen her zaman ve 4=her zaman). Orijinal VHI-10'un onaylı Türkçe versiyonu kullanılmıştır. Sesle ilgili yaşam kalite ölçeği 10 soruluk bir ölçek olup 4 soru sosyoduygusal etkiyi, 6 soru fiziksel fonksiyonu ölçmeye yöneliktir, her soru puanı 1 ile 5 puan arasında değişmektedir. Reflü semptom endeksi 9 sorudan oluşan reflü semptomlarını ölçmeye yarayan 1 ile 5 puan arasında puanlandırmanın yapıldığı anket formudur.

3.4 Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak gösterildi.

Hasta ve kontrol grubunda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Yaş, süre ve akustik parametreler gibi sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Hasta-kontrol, herediter anjiyodem ve atak sayısı gruplarında normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent

Samples T testi ile incelendi. Hastalık şiddeti gruplarında normal dağılım gösteren sayısal veriler OneWay ANOVA testi ile incelendi. Hasta-kontrol, herediter anjioödem ve atak sayısı gruplarında normal dağılmayan verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Hastalık şiddeti gruplarında normal dağılıma uymayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis Testi ile incelendi. Kruskal Wallis Test sonucu anlamlı değişkenlerin post hoc analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı ve Dunn bonferoni düzeltmesi yapıldı.

Larenks atak sayısı, son atak zamanı, son larenks atak zamanı ve akustik parametreler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Alerji İmmünoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya 31 herediter anjioödem tanılı hasta ve 25 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Hasta grubunun %61,30'u (n=19), kontrol grubunun %60,00'ı (n=15) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 41,19±12,82 yıl, kontrol grubunun ise 40,08±8,99 yılı. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (BMI) 28,43±6,41 kg/m² iken kontrol grubunun 28,95±2,62 kg/m² olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve BMI dağılımları istatistiksel olarak benzer tespit edildi (p>0,05).

Tablo 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Hasta (n=31) n (%)	Kontrol (n=25) n (%)	Test Değeri	p
Cinsiyet				
Kadın	19 (61,30)	15 (60,00)	0,010*	0,922
Erkek	12 (38,70)	10 (40,00)		
Yaş (yıl)	41,19±12,82	40,08±8,99	0,367**	0,715
BMI (kg/m²)	28,43±6,41	28,95±2,62	0,380**	0,705

Ortalama±Standart Sapma, n(%)

BMI: Vücut Kitle İndeksi

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Independent Samples T Testi

Hasta grubunda herediter anjioödem ile ilgili özelliklerin dağılımı Tablo 2'de sunuldu. Hastaların %64,40'ında (n=20) ek bir hastalık bulunmazken en sık görülen ek hastalık %6,50 (n=2) ile hipotroidi ve hipertansiyondur. Herediter anjioödem tanılı hastaların %80,60'ında (n=25) aile öyküsü mevcuttu. Hastaların %67,70'i (n=21) Tip 1, %32,30'u (n=10) Tip 2 herediter anjioödem grubundaydı. Nefes darlığı, yutma güçlüğü gibi larenks semptomları hastaların %61,30'unda (n=19) olduğu kaydedildi. Tedavide %38,70 (n=12) oranı ile en sık ikatibant kullanıldığı belirlendi. Semptom yaşı ortalaması 13,13±12,81 yıl olarak belirlendi.

Tablo 4. 2 Herediter Anjiyoödem Hastalarında Hastalık Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler		n	%
Ek Hastalık	Yok	20	64,40
	Hipotiroidi	2	6,50
	Hipertansiyon	2	6,50
	Hepatit B	1	3,20
	Aort kapak replasmanı	1	3,20
	Astım	1	3,20
	Chron+Psöriazis	1	3,20
	KAH+Hiperlipidemi+Hipertansiyon	1	3,20
	Astım+Panikatak+Vertigo	1	3,20
	Aile Öyküsü	Var	25
Yok		6	19,40
Herediter Anjiyo ödem	Tip 1	21	67,70
	Tip 2	10	32,30
Larenks Semptomları	Yok	12	38,70
	Nefes darlığı + Yutma güçlüğü+Ses kısıklığı+Boğazda dolgunluk hissi	19	61,30
Tedavi	İkatibant	12	38,70
	Cinryze+ İkatibant	8	25,80
	Cinryze	4	12,90
	İkatibant+Danazol	1	3,20
	Hepsi	4	12,90
	Yok	2	6,50
		Mean±SD	Median (1-3. çeyrek)
Semptom Yaşı (yıl)		13,13±12,81	7,00 (5,00-18,00)
Tanı Yaşı (yıl)		32,65±12,69	29,00 (21,00-43,00)
Tanıda Gecikme Yılı		19,77±14,36	20,00 (9,00-33,00)

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. çeyrek), n(%)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Hasta grubunda herediter anjiyoödem ataklarına ait özelliklerin dağılımı Tablo 3'te özetlendi. Hastaların %74,20'sinde (n=23) atak sayısı 5 ve 5'in üzerindeydi. Herediter anjiyoödem tanılı hastaların %41,90'ında (n=13) atak şiddeti ortaydı. Hastaların %61,30'unda (n=19) atak sadece vücutta şişlik ile semptom vermekteydi ve %48,40'ının (n=15) mevsimsel ilişkisi mevcuttu. Hastaların %74,20'sinin (n=23) ataklarında prodromal dönem bulunmaktaydı. Hastaların %29,00'ında (n=9) atakların mensle arttığı, %19,40'ının (n=6) gebelikle arttığı kaydedildi. Hastaların larenks atak sayısı ortalaması 6,68±11,94 olarak tespit edildi.

Tablo 4. 3 Herediter Anjiyoödem Hastalarında Atak Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler		n	%
Atak sayısı (yılda)	<5	8	25,80
	≥5	23	74,20
Atak Şiddeti	Hafif	10	32,30
	Orta	13	41,90
	Ağır	8	25,80
Atak Türü	Vücutta şişlik	19	61,30
	Karın Ağrısı	6	19,30
	Vücutta şişlik+Karın ağrısı	4	12,90
	Vücutta şişlik+Karın ağrısı+Nefes borusunda şişlik	2	6,50
Mevsimsel İlişki	Var	15	48,40
	Yok	16	51,60
Atak Tetikleyicisi	Stres	3	9,70
	Travma	1	3,20
	Stres+Travma	6	19,40
	Mevsim+ Stres+Travma+Enfeksiyon	4	12,90
	Mevsim+Stres+Enfeksiyon+Mens	3	9,70
	Mevsim+ Stres+Travma	2	6,50
	Stres+Enfeksiyon	2	6,50
	Stres+Enfeksiyon+Mens	1	3,20
	Mens+Mevsim	1	3,20
	Baharatlar	1	3,20
	Stres+Travma+Mens+Bitki Çayı	1	3,20
	Mevsim+Travma+Enfeksiyon+ASA+Soğan	1	3,20
	Hepsi	2	6,50
	Yok	3	9,70
Prodromal Dönem	Var	23	74,20
	Yok	8	25,80
Prodromal Bulgu	Ekstremitelerde uyuşma	4	12,90
	Kas Ağrıları	4	12,90
	Yorgunluk	3	9,70
	Yorgunluk+Ayaklarda uyuşma	3	9,70
	Ekstremitelerde döküntü	2	6,50
	Abdominal kramplar	1	3,20
	Vücutta kabarıklık	1	3,20
	İştahsızlık+halsizlik	1	3,20
	Yorgunluk+Ayaklarda uyuşma+Bulantı+	1	3,20
	Abdominal kramplar		3,20
	Abdominal kramplar+ Ayaklarda uyuşma	1	3,20
	Halsizlik+Kaşıntı+Bulantı	1	3,20
	Bulantı+Abdominal kramplar	1	25,80
	Yok	8	
Mensle İlişkisi	Mensle artıyor	9	29,00
	Mensle ilişki yok	10	32,30

	Mens yok	12	38,70
Gebelikle İlişkisi	Atak sayısı arttı	6	19,40
	Atak sayısı azaldı	1	3,20
	Gebelikle ilişkisi yok	9	29,00
	Gebelik yok	15	48,40
		Mean±SD	Median (1-3. çeyrek)
Son Ataktan Sonra Geçen Zaman (ay)		2,52±3,25	1,00 (1,00-2,00)
Son Larenks Atağından Sonra Geçen Zaman (yıl)		2,70±5,82	1,00 (0,00-2,00)
Larenks Atağı Sayısı		6,68±11,94	1,00 (0,00-7,00)

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. çeyrek), n(%)

Araştırmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında akustik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 4'te sunuldu. Hasta VHI, Hasta VQI ve hasta reflü değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,007; p=0,001; p<0,001). Diğer akustik parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında dağılımı benzerdi (p>0,05). f0 parametresinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı Şekil 1'de verildi. Hasta ve kontrol gruplarında f1 ve f2 değerlerinin dağılımı Şekil 2'de verildi. Hasta ve kontrol gruplarında f3 ve f24 değerlerinin dağılımı Şekil 3'te sunuldu.

Tablo 4. 4 Hasta ve Kontrol Grubunda Akustik Parametrelerin Dağılımı

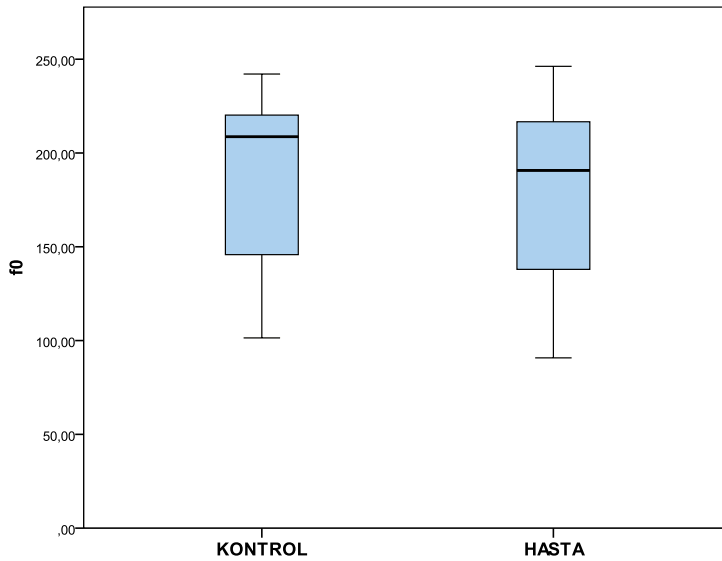
	Hasta (n=31)	Kontrol (n=25)	Test Değeri	p
CV Muayene				
Normal	28 (90,30)	25 (100,00)	2,556*	0,245
İnkomplet Kapanma	3 (9,70)	0 (0,00)		
GRBAS	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,898**	0,369
Hasta VHI	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	2,709**	0,007
Hasta VQI	10,00 (10,00-11,00)	10,00 (10,00-10,00)	3,268**	0,001
Hasta Reflü	1,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-0,00)	4,987**	<0,001
f0	190,80 (136,70-223,40)	208,60 (142,30-222,10)	0,602**	0,547
f1	729,05±138,00	683,14±126,62	1,284***	0,205
f2	1282,09 (1186,41-1368,03)	1197,69 (1073,47-1324,72)	1,525**	0,127
f3	2934,21±296,12	2897,41±281,33	0,473***	0,638
f4	3786,67±303,84	3710,71±324,97	0,902***	0,371
Jitter (%)	0,34 (0,22-0,47)	0,32 (0,24-0,43)	0,321**	0,748
Shimmer (%)	3,49 (2,75-6,65)	2,96 (2,30-4,24)	1,442**	0,149
NHR	18,77±3,60	20,51±3,78	1,751***	0,086

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. Çeyrek), n(%)

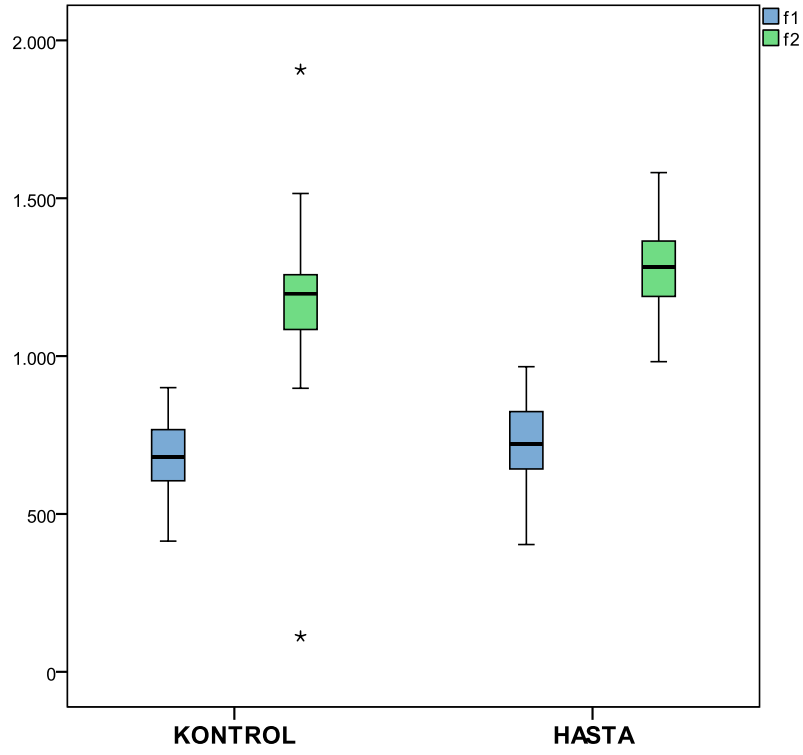
*: FisherExact Testi

** : Mann Whitney U Testi

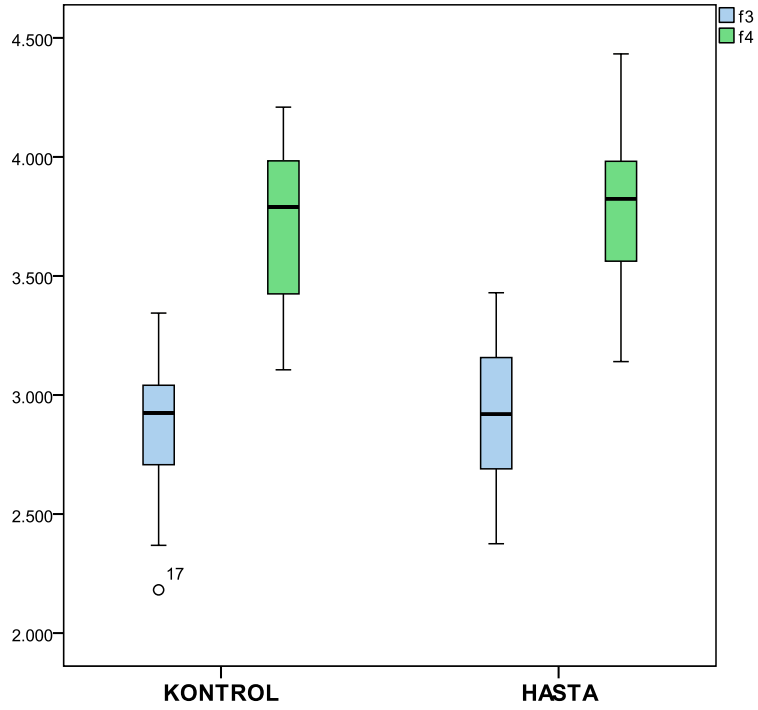
***: IndependentSamples T Testi



Grafik 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunda f0 Dağılımı



Grafik 4. 2 Hasta ve Kontrol Grubunda f1 ve f2 Dağılımı



Grafik 4. 3 Hasta ve Kontrol Grubunda f3 ve f4 Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen herediter anjioödem hastalarında hastalık tipine göre akustik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 5'te verildi. Hasta VQI, f0, f1 ve f2 parametreleri Tip 1 herediter anjioödem grubunda Tip 2 herediter anjioödem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,019; p=0,001; p=0,041, p=0,010). Diğer akustik parametrelerin herediter anjioödem hastalık tipi grupları arasında dağılımı benzerdi (p>0,05).

Tablo 4. 5 Hasta Grubunda Herediter Anjioödem Tipine Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı

	Tip 1 (n=21)	Tip 2 (n=10)	Test Değeri	p
GRBAS	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,690*	0,852
Hasta VHI	0,00 (0,00-1,50)	0,00 (0,00-0,00)	1,401*	0,287
Hasta VQI	10,00 (11,00-13,00)	10,00 (10,00-10,00)	2,721*	0,019
Hasta Reflü	2,00 (0,00-3,50)	1,00 (0,75-1,50)	0,456*	0,663
f0	201,87 (182,75-226,75)	137,95 (107,84-152,92)	3,296*	0,001
f1	763,55±135,11	656,59±119,59	2,133**	0,041
f2	1315,26±128,73	1183,62±116,14	2,742**	0,010
f3	2997,85±307,76	2800,58±229,18	1,797**	0,083
f4	3849,84±331,21	3654,01±187,33	1,733**	0,094
Jitter (%)	0,35±0,16	0,33±0,14	0,268**	0,791
Shimmer (%)	3,47 (2,45-6,58)	4,14 (3,04-6,92)	0,761*	0,466
NHR	18,98±3,76	18,34±3,39	0,957**	0,654

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. Çeyrek), n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : IndependentSamples T Testi

Çalışmaya dahil edilen herediter anjioödem hastalarında atak sayısına göre akustik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu. Hasta reflü değeri atak sayısı 5 ve üzerinde olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. (p=0,018). Diğer akustik parametrelerin herediter anjioödem hastalarındaki atak sayısı grupları arasında dağılımı benzerdi (p>0,05).

Tablo 4. 6 Hasta Grubunda Atak Sayısına Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı

	Atak Sayısı <5 (n=8)	Atak Sayısı ≥5 (n=23)	Test Değeri	p
GRBAS	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,590*	0,877
Hasta VHI	0,00 (0,00-0,75)	0,00 (0,00-2,00)	0,411*	0,774
Hasta VQI	10,00 (10,00-11,50)	10,00 (10,00-11,00)	0,608*	0,611
Hasta Reflü	0,00 (0,00-1,00)	2,00 (1,00-4,00)	2,389*	0,018
f0	175,39±60,80	176,03±44,09	0,032**	0,975
f1	740,55±133,65	725,05±142,20	0,269**	0,790
f2	1280,98±153,02	1269,95±135,78	0,192**	0,849
f3	2953,01±325,78	2927,67±292,63	0,205**	0,839
f4	3869,75±381,34	3757,77±276,11	0,895**	0,378
Jitter (%)	0,39±0,20	0,33±0,13	0,878**	0,387
Shimmer (%)	3,28 (2,02-6,41)	4,01 (2,90-6,65)	0,858*	0,411
NHR	19,59±4,96	18,49±3,09	0,152**	0,466

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. Çeyrek), n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Independent Samples T Testi

Atak şiddetine göre akustik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 7’de verildi. Hasta reflü parametresinin atak şiddetine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,007). Bu fark ağır şiddette hastalığı olanlarda hasta reflü sonucunun hafif şiddette hastalığı olanlara göre daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu (p=0,001). Diğer akustik parametrelerin herediter anjioödem hastalarında atak şiddeti grupları arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 4. 7 Hasta Grubunda Hastalık Şiddetine Göre Akustik Parametrelerin Dağılımı

	Hafif (n=10)	Orta (n=13)	Ağır (n=8)	Test Değeri	p
GRBAS	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	2,875*	0,238
Hasta VHI	0,00 (0,00-0,25)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-2,00)	0,916*	0,633
Hasta VQI	10,00 (10,00-10,75)	10,00 (10,00-12,50)	10,50 (10,00-11,00)	1,147*	0,563
Hasta Reflü	0,00 (0,50-1,00)	1,00 (0,00-3,50)	3,00 (2,00-5,75)	9,976*	0,007
f0	153,11±50,69	189,07±40,93	182,84±50,14	1,802**	0,184
f1	710,38±110,04	739,14±183,27	735,99±87,91	0,128**	0,880
f2	1236,51±123,71	1311,04±150,95	1256,01±133,43	0,900**	0,418
f3	2816,09±242,82	3018,46±322,11	2944,97±298,15	1,359**	0,273
f4	3768,87±310,27	3832,14±346,18	3735,02±243,10	0,265**	0,769
Jitter (%)	0,35±0,16	0,38±0,16	0,28±0,13	0,972**	0,391
Shimmer (%)	3,81 (2,80-7,04)	3,47 (2,83-6,29)	3,51 (2,21-6,69)	0,345*	0,842
NHR	18,79±4,56	18,88±2,18	18,58±4,54	0,016**	0,984

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (1-3. Çeyrek), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi ** : OneWay ANOVA Testi

Hasta grubunda atak özellikleri ve akustik parametreler arasındaki ilişki Tablo 8’de sunuldu. Larenks atağı sayısı ile son larenks atak zamanı ve hasta reflü değerleri arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0,671$; $p<0,001$; $r=0,617$; $p<0,001$). Larenks atağı sayısı ile f2 arasında düşük-orta derecede, f3 ile orta derecede pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0,389$; $p=0,031$; $r=0,444$; $p=0,0012$).

Son atak zamanı ile son larenks atağı zamanı ve hasta reflü değeri arasında negatif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=-0,431$; $p=0,017$; $r=-0,500$; $p=0,004$). Son larenks atak zamanı ile hasta reflü değeri arasında pozitif yönlü iyi derecede anlamlı korelasyon belirlendi ($r=0,634$; $p<0,001$).

Tablo 4. 8 Atak Sayısı ve Akustik Parametrelerin İlişkisi

	Larenks Atığı Sayısı	Son Atak Zamani	Son Larenks Atığı Zamani	GRBAS	Hasta VHI	Hasta VQI	Hasta a	f0	f1	f2	f3	f4	Jitter	Shimmer	NHR
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Larenks Atığı Sayısı	-	-0,386 0,032	0,671 <0,001	0,126 0,498	-0,100 0,593	0,172 0,355	0,617 <0,001	0,177 0,340	-0,043 0,817	0,389 0,031	0,444 0,012	0,014 0,940	-0,038 0,840	0,073 0,697	-0,160 0,389
Son Atak Zamani	-0,386 0,032	-	-0,431 0,017	-0,140 0,452	-0,050 0,788	-0,012 0,947	-	-0,154 0,408	-0,019 0,918	0,062 0,741	-	-	-0,015 0,937	-0,091 0,625	0,035 0,760
Son Larenks Atığı Zamani	0,671 <0,001	-0,431 0,017	-	0,283 0,130	0,052 0,785	0,031 0,871	0,634 <0,001	0,075 0,695	-0,043 0,821	0,188 0,319	0,273 0,145	0,017 0,930	0,070 0,714	0,250 0,182	-0,307 0,099
GRBAS	0,126 0,498	-0,140 0,452	0,283 0,130	-	0,279 0,129	0,155 0,404	0,157 0,398	0,061 0,743	0,020 0,913	-0,143 0,443	0,225 0,225	0,061 0,743	0,041 0,827	0,020 0,913	0,071 0,604
Hasta VHI	-0,100 0,593	-0,050 0,788	0,052 0,785	0,279 0,129	-	0,638 <0,001	0,251 0,173	0,036 0,848	-0,016 0,933	-0,074 0,691	0,090 0,628	0,068 0,715	0,133 0,477	0,105 0,575	-0,169 0,212
Hasta VQI	0,172 0,355	-0,012 0,947	0,031 0,871	0,155 0,404	0,638 <0,001	-	0,259 0,159	0,179 0,334	0,020 0,914	0,027 0,886	0,275 0,134	0,267 0,146	0,020 0,916	0,023 0,902	-0,052 0,704
Hasta Reflü	0,617 <0,001	-0,500 0,004	0,634 <0,001	0,157 0,398	0,251 0,173	0,259 0,159	-	-0,001 0,997	-0,327 0,072	0,085 0,648	0,409 0,022	0,028 0,881	0,031 0,866	0,280 0,127	-0,217 0,109
f0	0,177 0,340	-0,154 0,408	0,075 0,695	0,061 0,743	0,020 0,913	0,027 0,886	0,001 0,007	-	0,530 0,002	0,599 <0,001	0,500 0,004	0,623 <0,001	-0,198 0,286	-0,388 0,031	0,186 0,170
f1	-0,043 0,817	-0,019 0,918	-0,043 0,821	0,020 0,913	-0,016 0,933	0,020 0,914	-	0,530 0,002	-	0,436 0,014	0,087 0,643	0,119 0,524	-0,135 0,470	-0,296 0,105	-0,199 0,141
f2	0,389 0,031	-0,140 0,452	0,188 0,319	-0,143 0,443	-0,074 0,691	0,027 0,886	0,085 0,648	0,599 <0,001	0,436 0,014	-	0,404 0,024	0,376 0,037	-0,194 0,296	-0,316 0,083	-0,199 0,142
f3	0,444 0,012	-0,150 0,420	0,273 0,145	0,225 0,225	0,090 0,628	0,275 0,134	0,409 0,022	0,500 0,004	0,087 0,643	0,404 0,024	-	0,537 0,002	0,344 0,058	-0,048 0,799	-0,199 0,142
f4	0,014 0,940	-0,055 0,767	0,017 0,930	0,061 0,743	0,068 0,715	0,267 0,146	0,028 0,881	0,623 <0,001	0,119 0,524	0,376 0,037	0,537 0,002	-	0,064 0,732	-0,106 0,569	0,008 0,955
Jitter	-0,038 0,840	-0,015 0,937	0,070 0,714	0,041 0,827	0,133 0,477	0,020 0,916	0,031 0,866	-0,198 0,286	-0,135 0,470	-0,194 0,296	0,344 0,058	0,064 0,732	-	0,485 0,006	-0,471 <0,001
Shimmer	0,073 0,697	-0,091 0,625	0,250 0,182	0,020 0,913	0,105 0,575	0,023 0,902	0,280 0,127	-0,388 0,031	-0,296 0,105	-0,316 0,083	-	-	0,485 0,006	-	-0,755 <0,001
NHR	-0,160 0,389	0,035 0,760	-0,307 0,099	0,071 0,604	-0,169 0,212	-0,052 0,704	-	0,186 0,170	-0,199 0,142	-0,199 0,142	-	0,008 0,955	-0,471 <0,001	-0,755 <0,001	-

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hereditör anjioödem otozomal dominant kalıtım gösteren prevalansı ortalama 1/50000 olan bir hastalıktır [2, 3].Hastalığın temelinde artmış bradikinine bağılı olarak doku şişmesi ve bunun sonucunda gastrointestinal, deri ve larengeal ataklar oluşması bulunmaktadır [21].Çalışmamızda hereditör anjioödem hastalarının kronik dönemde ataklara bağılı sesteki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Daha önce bazı kulak burun boğaz operasyonları (tiroidektomi, adenotonsillektomi, septoplasti, palatoplasti, faringoplasti) sonrası, bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası, covid 19 enfeksiyonu sonrası hastalarda ses analizi yapılmıştır, çalışmamız bu araştırmalar referans alınarak yapılmış olup hereditör anjioödem hastalarında atakların ses üzerine etkilerinin değerlendirildiği literatürdeki tek çalışmadır [9, 69, 70].

Hastalığın sıklıkla otozomal dominant kalıtım göstermesi ve buna bağılı olarak kadın erkek sayısının eşit olması beklenmektedir. Östrojen etkisine bağılı olarak kadınlarda daha şiddetli seyretmektedir. Bu nedenle kadınlarda daha çok tanı alması nedenli literatürle uyumlu olarak çalışmamızda kadın sayısı daha fazla olmuştur [71].Yine tip 1 hasta grubunun çoğunlukta olmasıyla çalışmamızda hasta tipleri oranı hastalığın tiplerinin prevalansı ile uyumlu çıkmıştır. Çalışmaya alınan hastaların demografik yapılarını incelediğimizde hastaların %61,3'ü(n=19) kadın hasta ve %67,7'si(n=21) tip 1 HAÖ hastasıydı.

Bork ve arkadaşları 2005 yılında 221 hastaya hastalık sırasında meydana gelen şikayetleri sormuş çalışmaya alınan 209 hastanın(12 hasta çalışma dışı bırakılmış) 108'inde (% 51,7) hayatının bir döneminde larengeal atak geçirdiği tespit edilmiştir. Yine kayıt altına alınan toplamda 131100 atağın %0,9'unun larengeal atak olduğu tespit edilmiştir. Bu ataklardaki klinik şikayetlerin ses değişikliği, ses kısıklığı ve kabalığı, nefes darlığı, yutma güçlüğü, boğazda yumru hissi, boğulma korkusu olduğu gözlenmiştir [72].Çalışmamızda bu veriyle uyumlu olarak hastaların %61,3'ünde (n=19) hayatının bir döneminde larengeal atak geçirdiği gözlenmiştir. Hastalarımızda da bu ataklar esnasında en sık nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, boğazda yumru hissi olduğu tespit edilmiştir. Yine Bork ve arkadaşlarının retrospektif olarak 2000 yılında yaptığı çalışmada 153 hastanın 29'unun asfiksi nedenli hayatını kaybettiği saptanmıştır [73].

Ses glottiste oluşan hava akımının vokal kordları titreştirmesiyle oluşur ve supraglottik seviyede özellik kazanır [9, 44].Larengeal obstrüksiyon, darlık ve ses yolundaki herhangi bir anatomik değişiklik artikülasyonu ve rezonansı etkilediği için ses analizi sayesinde bu

etkilenme incelenebilmektedir [70].Çalışmamızda larengeal ataklara bağlı hem fonasyon hem rezonanstaki değişimler incelenmek istenmiştir.

Araştırmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında subjektif değerlendirme ölçeklerinden sesin işitsel olarak değerlendirilmesini sağlayan GRBAS değerlendirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda değerlendirilen diğer subjektif ölçeklerden hasta VHI ve hasta VQI ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta VHI ile hasta VQI değerleri arasında pozitif yönlü iyi derecede anlamlı korelasyon belirlendi. Mayıs 2009-Ağustos 2011 yılında 804 disfonili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada elimizdeki bulgularla uyumlu olarak VHI ve VQI değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır [74].2013 yılında obez olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında VHI ölçeğinde anlamlı fark bulunmamıştır [75]. 2016 yılında Saylam ve arkadaşları obstruktif uyku apne sendromlu (OSAS) 70 hastaya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) verilmesi sonrası hastalarda VHI ve GRBAS parametrelerinde düzelme olduğunu göstermişlerdir bunun da larengeal ödemin azalmasına bağlı olarak oluşabileceğini değerlendirmişlerdir [76]. GRBAS ve VHI'nın kullanıldığı bir diğer çalışmada yaşa bağlı vokal kord atrofisi olan 18 hastanın vokal kordlarına yağ dokusu enjekte edilmiş ve hastaların 17'sinde VHI ve GRBAS ölçeklerinde düzelme izlenmiştir [77].Yine larenksin fokal distonisi (istemsiz spazma sebep olup ses bozukluğuna yol açmaktadır) olan 11 kadın hastaya botulinim toksini uygulandıktan sonra hastaların %72,7'sinde VQI değerlendirmesinde düzelme izlenmiştir [78].Bu çalışmalar vokal korddaki ve larenks patolojilerindeki düzelmenin VHI,VQI ve GRBAS değerlerini düzelttiğini göstermektedir.

Subjektif parametrelerin değerlendirilmesi kişiden kişiye değişmesi ve aynı kişi tarafından farklı zamanlarda değerlendirildiğinde değişken sonuç vermesi nedenli objektif ses analizinin kullanımı artmıştır [79]. Sesin akustik değerlendirmesinde temel frekans, formant frekanslar, jitter, shimmer, NHR kullanılmaktadır. Temel frekans vokal kortta oluşan ilk ses dalgasıdır. Ses oluşuktan sonra supraglottik seviyede özellik kazanır ve formantlar oluşur. Formantlar larenks farenks oral kavitenin volümüne bağlı değişmekle beraber volüm düşerse formant frekansı artar. Kabaca f1 farengeal kavite, f2 oral kavite, f3 ve f4 formantları nazal kavite ve sinüslerle ilişkilidir [9, 12]. Yoon ve arkadaşları 1984 yılında larenks karsinomlu hastalarla normal hasta grubu arasında sesin akustik değerlendirmesini yaptığında f1 parametresinde anlamlı fark olduğunu saptamışlardır. Bu

durum farengeal kavitedeki küçülmesinin formantlardaki yükselmeyi göstermesi ile ilişkilendirilmiştir [80]. Sataloff formantların larenks, farenks ve oral kavite ile ilişkili olduğunu ve vokal traktın uzunluk ve şeklinin değişmesine bağlı olarak formantlarda farklılık olduğunu belirtmiştir buna örnek olarak da kadınlarda ve çocuklarda vokal traktın kısa olmasına bağlı erkeklere göre formant frekansın düşük olmasını göstermiştir [11].

Jitter ve schimmer sesteki pürüzlülüğü, kabalığı gösterme açısından önemlidir, larengeal patolojilerde sesin akustik analizinin değerlendirildiği bir çalışmada 'a' ünlü harfinde bakılan jitter ve schimmer parametrelerinde anlamlı değişiklik görülmüştür [12, 81]. Yine Yumoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HNR parametresinin ses kısıklığını göstermede önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir [82]. Dursun ve arkadaşları vokal kord poliplerine yönelik endolarengeal cerrahi işlemi yaptıktan sonra sesin jitter, schimmer ve HNR parametrelerini değerlendirmiş ve bu parametrelerde olumlu değişim olduğunu göstermişlerdir [83].

Yine Dursun ve arkadaşları 2003 yılında vokal nodül, vokal kist, vokal polip, vokal hemoraji, reinke ödemi, kas gerilim disfonisi olan 76 hastayı tedavi sonrası incelediklerinde formantlarda belirginleşme ve gürültü oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu durum vokal kordlardaki kütleli dengesizliğin ortadan kalkmasıyla ilişkilendirilmiştir [12]. 2008 yılında glottik yetmezliği olan 30 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği farklı bir çalışmada hastaların F0, jitter, schimmer ve NHR parametrelerinde tedavi sonrası anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir [84].

Doğan ve arkadaşları 2006 yılında astımlı hastalarda sesin subjektif ve objektif parametrelerini değerlendirmişlerdir. 40 hasta ve 40 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada subjektif parametre olarak GRBAS ve VHI kullanılmış. Subjektif parametrelerde anlamlı değişiklik bulunmazken kadın hasta grubunda jitter ve NHR parametrelerinin yüksek olduğu, her iki cinsteki hasta grubunda schimmer parametresinin yüksek olduğu gözlenmiştir. F0 parametresinde anlamlı fark izlenmemiş. Jitter ve schimmer parametrelerindeki farklılığın astımlı hastalardaki ses kısıklığı ile ilişkili olabileceği gibi inhaler steroid kullanımının da disfoniyeye sebep olup bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür [85].

Vahatalo ve arkadaşları uyku sırasında üst solunum yolu darlığından şikayetçi olan 5 hastaya genioglossal kas ilerletilmesi operasyonu yapmışlardır. Bu operasyon öncesi ve

sonrası hastalara ses analizi yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda genioglossal kasın ilerletilmesinin ses üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir [86].

F0 parametresi vokal kordda oluşan temel sesin parametresi olduğu için, Eravcı ve arkadaşları bariatrik cerrahi öncesi ve sonrasında değerlendirdikleri parametrelerden f0'ın reflüsü olmayan hastalarda vokal kord ödemi olmayacağı için düşük olduğunu saptamışlardır [9]. Yine aynı çalışmada hastaların operasyon sonrası f1 ve f2 değerleri düşmüş olup bu sonuç dilin pozisyonunun değişmesine bağlanmıştır [9]. Çalışmamızda akustik parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında dağılımı benzer olarak bulunmuştur.

Gastroözafagial reflü (GER) gastrik içeriğin özafagusa geri kaçıışı olarak tanımlanmakta olup laringofarengeal reflü (LFR) bu durumun bir komponenti olarak öne çıkmaktadır. LFR olan hastalarda ses kısıklığı, ses yorgunluğu, boğazda gıcık hissi, postnazal akıntı, boğazda aşırı balgam, kronik öksürük, disfaji, globus farengeus, retrosternal yanma, regürjitasyon, havayolu obstrüksiyonu, paroksizmal larengospazm olabilmektedir [87]. Çalışmaya dahil edilen herediter anjioödem hastalarında hasta reflü değeri atak sayısı 5 ve üzerinde olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Larenks atağı sayısı ile son larenks atak zamanı ve hasta reflü değerleri arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı korelasyon tespit edildi. Son atak zamanı ile son larenks atağı zamanı ve hasta reflü değeri arasında negatif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi. Bu durumun hastalarda atak oldukça anksiyete ve stresin artmasına bağlı reflü şikayetlerinin artmasına sekonder olduğu düşünülmektedir.

Herediter anjioödem nadir görülen ve hayati tehdit edici bir hastalıktır. Ses insanların iletişim şekli olup ses bozukluğu yapan herhangi bir patolojide etkin tedavi gerekmektedir. Çalışmamızda amacımız herediter anjioödem hasta grubunda atakların kronik dönemde ses üzerine etkilerini incelemektir. Sesin objektif analizinde herediter anjioödem hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Yine larenks atak sayısı arttıkça hasta reflü parametresinin arttığını gözlemledik. Atakların geri dönüşümlü olması ve vokal kord ve supraglottik seviyede ses yollarında kalıcı şişlik olmaması nedeni sesin objektif değerlendirmesinde anlamlı fark olmamıştır. Hastalarımızın ses analizi yapılmadan önce videolaringostroboskopik yöntemle vokal kordları ve ses yolları incelendiğinde hastalarda belirgin şişlik olmaması bu hipotezimizi doğrular niteliktedir.

Çalışmamızdaki kısıtlamalar şunlardır; herediter anjioödemli hastalarda larengeal atak esnasında hastalarımızda hayati risk olduğu için akut atak döneminde ses analizi yapılamamıştır. Bu sebeple akut ve kronik dönem ses analizi karşılaştırılması yapılamamıştır. Herediter anjioödemde ses analizi ile ilgili daha önce literatürde çalışma olmaması nedeni farklı demografik, sosyokültürel herediter anjioödem hasta gruplarında ses analizi yapılması, hastalardaki kronik dönemdeki sesin etkilenmesi hakkında daha aydınlatıcı veriler elde edilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda herediter anjioödem hastalığında laringofarengeal reflünün daha sık izlendiği buna bağlı olarak hastaların sesin subjektif analizinde anlamlı değişiklik olduğu ancak kronik dönemde herediter anjioödem hastalığının ses objektif parametreleri üzerine kalıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Atak sayısı arttıkça reflü şikayetlerinin arttığı gözlenmiştir.

7.KAYNAKLAR

1. Bowen, T., et al., *2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2010. **6**: p. 1-13.
2. Ghazi, A. and J.A. Grant, *Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant*. Biologics: Targets and Therapy, 2013: p. 103-113.
3. Schöffl, C., et al., *Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2019. **17**(4): p. 416-423.
4. de Maat, S., et al., *Blood clotting and the pathogenesis of types I and II hereditary angioedema*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2021. **60**(3): p. 348-356.
5. Kaplan, A.P., *Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy*. Journal of allergy and clinical immunology, 2010. **126**(5): p. 918-925.
6. Busse, P.J., et al., *US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2021. **9**(1): p. 132-150. e3.
7. Longhurst, H.J. and K. Bork, *Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment*. British Journal of Hospital Medicine, 2019. **80**(7): p. 391-398.
8. Weis, M., *Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management*. Postgraduate medicine, 2009. **121**(6): p. 113-120.
9. Eravci, F.C., et al., *Acoustic parameter changes after bariatric surgery*. Logopedics Phoniatrics Vocology, 2022. **47**(4): p. 256-261.
10. Gerçeker, M., İ. Yorulmaz, and A. Ural, *Ses ve konuşma*. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 2000. **8**(1): p. 71-78.
11. Sataloff, R.T., *The human voice*. Scientific American, 1992. **267**(6): p. 108-115.
12. Dursun, G., A. Karamürsel, and I. Sati, *Ses kısıklığının ses spektrografisi ile objektif değerlendirilmesi*. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 2003. **11**: p. 92-98.
13. Zafra, H., *Hereditary Angioedema: A Review*. WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin, 2022. **121**(1): p. 48-53.
14. Lumry, W.R. and R.A. Settipane. *Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
15. Azmy, V., J.P. Brooks, and F.I. Hsu. *Clinical presentation of hereditary angioedema*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2020.
16. Reshef, A., M. Kidon, and I. Leibovich, *The story of angioedema: from Quincke to bradykinin*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016. **51**: p. 121-139.
17. deShazo, R.D. and M.M. Frank, *Genius at work: Osler's 1888 article on hereditary angioedema*. The American journal of the medical sciences, 2010. **339**(2): p. 179-181.
18. Landerman, N.S., *Hereditary angioneurotic edema: I. Case reports and review of the literature*. Journal of Allergy, 1962. **33**(4): p. 316-329.
19. Rosen, F.S., et al., *Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants*. Science, 1965. **148**(3672): p. 957-958.
20. Fields, T., B. Ghebrehiwet, and A.P. Kaplan, *Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1983. **72**(1): p. 54-60.
21. Caccia, S., et al., *Intermittent C1-inhibitor deficiency associated with recessive inheritance: functional and structural insight*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 977.
22. Ghannam, A., et al., *C1 Inhibitor as a glycoprotein: The influence of polysaccharides on its function and autoantibody target*. Molecular Immunology, 2016. **71**: p. 161-165.
23. Farsetti, A., et al., *Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression*. Endocrinology, 1995. **136**(11): p. 5076-5083.

24. La Bonte, L.R., et al., *Mannose-binding lectin-associated serine protease-1 is a significant contributor to coagulation in a murine model of occlusive thrombosis*. The Journal of Immunology, 2012. **188**(2): p. 885-891.
25. Levi, M., D.M. Cohn, and S. Zeerleder, *Hereditary angioedema: linking complement regulation to the coagulation system*. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2019. **3**(1): p. e12175.
26. Patel, G. and J.A. Pongracic. *Hereditary and acquired angioedema*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2019.
27. Zotter, Z., et al., *The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency*. Orphanet journal of rare diseases, 2014. **9**: p. 1-6.
28. Kemp, J.G. and T.J. Craig. *Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2009.
29. Banerji, A. *Hereditary angioedema: classification, pathogenesis, and diagnosis*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2011.
30. Farkas, H., et al., *"Nuts and bolts" of laboratory evaluation of angioedema*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016. **51**: p. 140-151.
31. Gompels, M., et al., *A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency*. Journal of clinical pathology, 2002. **55**(2): p. 145-147.
32. Riedl, M.A., et al., *Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2012. **108**(1): p. 49-53.
33. Maurer, M., et al., *The international WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update*. World Allergy Organization Journal, 2018. **11**(1): p. 1-20.
34. Riedl, M.A., et al., *Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2014. **112**(2): p. 163-169. e1.
35. Zuraw, B. and H. Farkas, *Hereditary angioedema: Acute treatment of angioedema attacks*.
36. Craig, T., et al., *WAO guideline for the management of hereditary angioedema*. World Allergy Organization Journal, 2012. **5**(12): p. 182-199.
37. Aygören-Pürsün, E., et al., *Preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: interim efficacy and safety phase 3 findings*. International Archives of Allergy and Immunology, 2017. **173**(2): p. 114-119.
38. Zuraw, B.L. and I. Kalfus, *Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema*. The American journal of medicine, 2012. **125**(9): p. 938. e1-938. e7.
39. Longhurst, H., et al., *Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor*. New England journal of medicine, 2017. **376**(12): p. 1131-1140.
40. Aygören-Pürsün, E., et al., *Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(4): p. 352-362.
41. Zuraw, B., et al., *Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021. **148**(1): p. 164-172. e9.
42. Prada, A.E., K. Zahedi, and A.E. Davis III, *Regulation of C1 inhibitor synthesis*. Immunobiology, 1998. **199**(2): p. 377-388.
43. Zuraw, B. and H. Farkas, *Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis*. A: UpToDate, Post TW,(Ed), UpToDate, Waltham, MA (US), 2020.

44. Karakurt, S.E., et al., *Evaluation of the relationship between the required pressure level in continuous positive airway pressure treatment and voice in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Journal of Voice, 2021. **35**(4): p. 609-613.
45. Ulubay, G., *SOLUNUM KAS FİZYOLOJİSİ VE KAS GÜCÜ ÖLÇÜMÜ*. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni, 2017. **10**(1).
46. Bruch, J.M. and D.V. Kamani, *Hoarseness in adults*. UpToDate. Waltham, MA: UpTo-Date, 2021.
47. Burdett, E. and V. Mitchell, *Anatomy of the larynx, trachea and bronchi*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2011. **12**(8): p. 335-339.
48. MA, K., *Larenksin fonksiyonel anatomisi ve ses fizyolojisi*. T Klin ENT, 2002. **2**: p. 1-8.
49. Suárez-Quintanilla, J., A.F. Cabrera, and S. Sharma, *Anatomy, head and neck, larynx*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
50. Çaylan, R., *Larenks anatomi ve fizyolojisi*. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (Editör: Koç C.), Güneş Kitabevi, 2004: p. 1141-1154.
51. Kaya, S., *Larenks hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yay, 2002. **1**(2): p. 19-75.
52. Netter, F.H., *Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank*. 2014: Elsevier health sciences.
53. Maue, W.M. and D.R. Dickson, *Cartilages and ligaments of the adult human larynx*. Archives of Otolaryngology, 1971. **94**(5): p. 432-439.
54. Janfaza, P. and N. JB, *Baş ve Boynun Cerrahi Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: p. 438-40.
55. Koch, W.M., M. Machtay, and S. Best, *Treatment of early (stage I and II) head and neck cancer: The larynx*. UpToDate, Waltham, MA, 2015.
56. Hirano, M., *Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations*. Folia phoniatrica et logopaedica, 1974. **26**(2): p. 89-94.
57. Davutoğlu, A.Y., *Standart Türkçedeki ünlülerin akustik analizi ve fonetik altyapı*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. İstanbul, 2010.
58. Dejonckere, P., *Perceptual and laboratory assessment of dysphonia*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2000. **33**(4): p. 731-750.
59. Aronson, A. and D. Bless, *Klinik Ses Bozuklukları (Çev: Kılıç MA, Oğuz H) s. 355-376*. Nobel Tıp Kitabevleri, Adana, 2012.
60. KARAKUFİFİ, O., et al., *2000-2010 YILLARI ARASINDA DİREKT LARİNGOSKOPİ UYGULANAN HASTALARIN ANESTEZİ YÖNÜNDE RETROSPEKTİF ANALİZİ*.
61. Bless, D., M. Hirano, and R. Feder, *Videoendoscopic evaluation of the larynx*. Ear, nose, & throat journal, 1987. **66**(7): p. 289-296.
62. TATLIPINAR, A.U. and G. DURSUN, *VİDEOLARENGOSTROBOSKOPİNİN SES HASTALIKLARININ TANI VE TEDAVİSİNDEKİ KLİNİK ÖNEMİ*.
63. Wang, C.-C. and J.-S. Liao, *Correlations among the Mandarin Voice Handicap Index, its shortened version, and the Voice-Related Quality of Life Measure for laryngectomees*. Journal of the Chinese Medical Association, 2022. **85**(9): p. 944-951.
64. Fujiki, R.B. and S.L. Thibeault, *Examining relationships between GRBAS ratings and acoustic, aerodynamic and patient-reported voice measures in adults with voice disorders*. Journal of Voice, 2021.
65. Karnell, M.P., et al., *Reliability of clinician-based (GRBAS and CAPE-V) and patient-based (V-RQOL and IPVI) documentation of voice disorders*. Journal of Voice, 2007. **21**(5): p. 576-590.
66. Asiaee, M., et al., *Voice quality evaluation in patients with COVID-19: An acoustic analysis*. Journal of Voice, 2022. **36**(6): p. 879. e13-879. e19.
67. Marsano-Cornejo, M.-J. and Á. Roco-Videla, *Variation of the acoustic parameters: f0, jitter, shimmer and alpha ratio in relation with different background noise levels*. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), 2022.

68. Göksel, A.O. and İ. Topaloğlu, *Endolarengeal mikrocerrahi uygulanan hastalarda ses kalitesinin akustik ve spektrografik analiz ile değerlendirilmesi*. The Turkish Journal of Ear Nose and Throat, 2009. **19**(5): p. 253-258.
69. Apaydın, E., et al., *The voice performance after septoplasty with surgical efficacy demonstrated through acoustic rhinometry and rhinomanometry*. Journal of Voice, 2020. **34**(4): p. 649. e15-649. e20.
70. Atan, D., et al., *The effect of obstructive sleep apnea syndrome and continuous positive airway pressure treatment on voice performance*. Sleep and Breathing, 2015. **19**: p. 777-782.
71. Caballero, T., et al., *International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. **129**(2): p. 308-320.
72. Bork, K., et al., *Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course*. The American journal of medicine, 2006. **119**(3): p. 267-274.
73. Bork, K., et al. *Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2000. Elsevier.
74. Romak, J.J., et al., *Correlation of the Voice Handicap Index-10 (VHI-10) and Voice-Related Quality of Life (V-RQOL) in patients with dysphonia*. Journal of Voice, 2014. **28**(2): p. 237-240.
75. Celebi, S., et al., *Acoustic, perceptual and aerodynamic voice evaluation in an obese population*. The Journal of Laryngology & Otology, 2013. **127**(10): p. 987-990.
76. Saylam, G., et al., *Does CPAP treatment affect the voice?* Turkish Journal of Medical Sciences, 2016. **46**(6): p. 1749-1754.
77. González-Herranz, R., et al., *Autologous Adipose Tissue Injection of Vocal Cords in Presbyphonia*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2022. **167**(1): p. 118-124.
78. Gama, A., et al., *Voice related quality of life after botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia*. Revue de Laryngologie–Otologie–Rhinologie, 2010. **131**(1): p. 39-44.
79. KILIÇ, M.A. and E. OKUR, *CSL ve Dr. Speech ile ölçülen temel frekans ve pertürbasyon değerlerinin karşılaştırılması*. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi, 2001. **8**(2): p. 152-157.
80. Yoon, K.M., Y. Kakita, and M. Hirano, *Sound spectrographic analysis of the voice of patients with glottic carcinomas*. Folia Phoniatrica et Logopaedica, 1984. **36**(1): p. 24-30.
81. Koike, Y., *Application of Some Acoustic Measures for the Evaluation of Laryngeal Dysfunction*. 音声科学研究, 1973. **7**: p. 17-23.
82. Yumoto, E., *The quantitative evaluation of hoarseness: A new harmonics to noise ratio method*. Archives of Otolaryngology, 1983. **109**(1): p. 48-52.
83. Dursun, G., A. Ertürk, and M.A. Kılıç, *Vokal fold poliplerinde endolarengeal mikrocerrahinin ses üzerindeki etkisi*. T Klinikleri KBB, 2002. **2**: p. 78-83.
84. Dursun, G., et al., *Long-term results of different treatment modalities for glottic insufficiency*. American journal of otolaryngology, 2008. **29**(1): p. 7-12.
85. Dogan, M., et al., *Subjective and objective evaluation of voice quality in patients with asthma*. Journal of Voice, 2007. **21**(2): p. 224-230.
86. Vähätalo, K., et al., *Effects of genioglossal muscle advancement on speech: an acoustic study of vowel sounds*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2005. **132**(4): p. 636-640.
87. Belafsky, P.C., et al., *Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux*. Ear, Nose and Throat Journal, 2002. **81**(9): p. S10-S10.

8. EKLER

8.1 EK-1 Ses Handikap Endeksi

Ses Handikap Endeksi

Lütfen, bu bölümü doldurmayınız!

Protokol No : Tarih :...../...../200...

Ön Tanı :

Uygulayan :

Adınız, Soyadınız :

Cinsiyetiniz : E K Yaşınız :

Eğitim durumunuz : Okuryazar İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Mesleğiniz : Sigara kullanıyor musunuz? Evet Hayır

Konuşma sesi kullanımıyla ilgili olarak sizin için hangisi doğru?

Çok az konuşurum. Normal konuşan bir insanım. Çok fazla konuşurum.

Şarkı sesi kullanımıyla ilgili olarak sizin için hangisi doğru?

Hiç şarkı söylemem. Zaman zaman şarkı söylerim. Çok sık şarkı söylerim.

Aşağıdaki ifadeler için uygun olanı işaretleyiniz: (Cevaplar: 0 = asla, 1 = nadiren, 2 = bazen, 3 = sıklıkla, 4 = her zaman)

1. Başkalarıyla konuşurken sesim nedeniyle kendimi gergin hissediyorum.	0	1	2	3	4
2. Sesimdeki sorun yüzünden sosyal ortamlara girmekten kaçınırım.	0	1	2	3	4
3. İnsanlar bana: "Sesin neden böyle?" diye sorar.	0	1	2	3	4
4. Sesimden dolayı arkadaşlarımla, komşularımla veya akrabalarımla çok az konuşurum.	0	1	2	3	4
5. Yüz yüze konuşurken insanlar söylediklerimi tekrarlamamı ister.	0	1	2	3	4
6. İnsanların sesimle ilgili çektiğim sıkıntıyı anlamadıklarını düşünüyorum.	0	1	2	3	4
7. Sesimdeki problemler kişisel ve sosyal hayatımı kısıtlıyor.	0	1	2	3	4
8. Düzgün çıkması için sesimi değiştirmeye çalışıyorum.	0	1	2	3	4
9. Konuşurken büyük çaba harcıyorum.	0	1	2	3	4
10. Sesim kendimi yetersiz hissetmeme neden oluyor.	0	1	2	3	4

Bugün sesiniz nasıl? (0 = normal, 1 = hafif bozuk, 2 = orta derecede bozuk, 3 = ileri derecede bozuk)

0 1 2 3

Toplam Puan :

■

8. EK-2 Sesle İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği

SESLE İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ (V-RQOL) ÖLÇEĞİ

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Sesinizle ilgili bir sorunun günlük yaşamınızı nasıl etkileyebileceği hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaya çalışıyoruz. Aşağıda sesle ilişkili olası sorunların bir listesini göreceksiniz. Lütfen aşağıdaki soruları, sesinizin **son iki haftadır** nasıl olduğuna bağlı olarak cevaplayın. Soruların herhangi bir “doğru” ya da “yanlış” cevabı bulunmamaktadır.

Lütfen aşağıdaki soruları, yaşadığımız sorunun hem şiddetini hem de ne kadar sıklıkta olduğunu düşünerek, ne kadar “kötü” olduğuna göre (yani yaşadığımız sorunun düzeyine göre) puanlayın. Sorunun büyüklüğünü puanlamak için aşağıdaki ölçeği kullanın:

- 1 = Hiçbir sorun yaratmıyor
- 2 = Az miktarda
- 3 = Orta derecede
- 4 = Çok
- 5 = Sorun “son derece” kötü

SESİM YÜZÜNDEN:	Bu ne kadar büyük bir sorun?				
1. Gürültülü ortamlarda yüksek sesle konuşmak ya da sesimi duyurmakla ilgili sorun yaşıyorum.	1	2	3	4	5
2. Konuşma sırasında nefesim kesiliyor ve sık sık nefes almak zorunda kalıyorum.	1	2	3	4	5
3. Bazen konuşmaya başladığımda sesimin nasıl çıkacağını bilemiyorum.	1	2	3	4	5
4. Bazen (sesim yüzünden) kaygılı ve sinirli oluyorum.	1	2	3	4	5
5. Bazen (sesim yüzünden) moralim bozuluyor.	1	2	3	4	5
6. Telefonla konuşurken (sesim yüzünden) sorun yaşıyorum.	1	2	3	4	5
7. İşimi ya da mesleğimi yaparken (sesim yüzünden) sorun yaşıyorum.	1	2	3	4	5
8. Sosyal ortamlara (sesim yüzünden) girmekten kaçınıyorum.	1	2	3	4	5
9. Anlaşılabilirlik için söylediklerimi tekrar etmek zorunda kalıyorum.	1	2	3	4	5
10. Artık (sesim yüzünden) daha içine kapanık birisi oldum.	1	2	3	4	5

8. EK-3 Reflü Semptom Endeksi

REFLÜ SEMPTOM İNDEKSİ

Aşağıda karşılaşılabileceğiniz sorunları özetleyen şıkları okuyun ve her maddenin sizin için geçerliliğine göre puan verin. Bunu tespit etmek için problemin ne kadar « kötü » olduğunu (sahip olduğunuz problemin büyüklüğünü düşünün), ne sıklıkla karşılaştığınızı ve ortaya çıktığı zamanki ciddiyetini göz önünde bulundurun. Aşağıdaki beş puanlık sistemi kullanın, "5" olabilecek en kötü durumu gösterir. Cevaplarınızı son 1 AY içindeki ortalama ses kalitenizi düşünerek vermelisiniz.

0 Hiç etkilemedi

1 Çok az etkiledi

2 Az miktarda

3 Orta derecede

4 Sıklıkla

5 Aşırı derecede etkiledi

Son bir aydır, aşağıdaki sorunlar sizi etkiledi mi?	0 Hiç etkilemedi	1 Çok az etkiledi	2 Az miktarda	3 Orta derecede	4 Sıklıkla	5 Aşırı derecede etkiledi
Ses Kısıklığı veya ses ile ilgili bir sorun						
Sık Boğaz Temizliği İhtiyacı						
Aşırı boğaz salgısı veya geniz akıntısı						
Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmada zorluk						
Yemekten sonra ya da yatınca öksürük						
Nefes alma problemleri ya da boğuluyormuş hissi						
Rahatsız edici gıcık tarzında öksürük						
Boğazına bir şey yapışıp kalmış veya boğazda kitle hissi						
Midede yanma, ağrı, hazımsızlık veya mide asidinin ağıza gelmesi						

TOPLAM SKOR: