

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İZOLE ANJİOÖDEMLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA
ETYOLOJİ VE KLİNİK SEYRİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. HACER İLBİLGE ERTÖY KARAGÖL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ARZU BAKIRTAŞ

ANKARA
OCAK 2014

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İZOLE ANJİOÖDEMLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA
ETYOLOJİ VE KLİNİK SEYRİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. HACER İLBİLGE ERTÖY KARAGÖL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ARZU BAKIRTAŞ

ANKARA
OCAK 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar VE ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve epidemiyoloji	2
2.2. Patogenez	4
2.3. Sınıflandırma	7
2.3.1. Herediter anjioödem Tip I-II	8
2.3.1.1. Klinik	8
2.3.1.2. Tanı	9
2.3.2. C1 inhibitörü normal herediter anjioödem	10
2.3.2.1. Klinik	10
2.3.3. Non-herediter izole anjioödem	12
2.3.3.1. Histaminerjik anjioödem	12
2.3.3.2. İdiopatik anjioödem.....	13
2.3.3.3. ACE inhibitörü ilişkili anjioödem	14
2.3.3.4. NSAİİ ilişkili anjioödem	15
2.3.3.5. Kazanılmış anjioödem.....	16
2.3.3.6. Diğer nadir anjioödem nedenleri	16

2.3.4. Anjioödeme benzer durumlar	17
2.4. Tedavi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Olgı Seçimi	22
3.2. Hasta Yönetimi	22
3.3. Çalışma Planı.....	25
3.4. Tanımlamalar.....	25
3.5. Tedavi ve İzlem	26
3.6. Etik Kurul Onayı	27
3.7. İstatistik	27
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik özellikler	27
4.2. Hastaların Tedavi ve İzlemi	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET.....	44
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR.....	48
10. EK-1	55

KISALTMALAR

HAÖ	: Herediter anjioödem
IgE	: İmmünglobulin E
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
C1 inhibitörü	: Kompleman 1 inhibitörü
C1q	: Kompleman 1q
C1rs	: Kompleman 1rs
C4	: Kompleman 4
C3	: Kompleman 3
C2	: Kompleman 2
PGE ₂	: Prostoglandin E ₂
PGF _{2a}	: Prostogalndin F _{2a}
PGA ₂	: Prostoglandin A ₂
PGI ₂	: Prostoglandin I ₂
ACE-İ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AÖ	: Anjioödem
FXII	: Faktör XII
COX-1	: Siklooksijenaz 1
IL-5	: İnterlökin 5
i.v	: İntravenöz
sc	: Subkutan
İAÖ	: İzole anjioödem

TABLO VE ŞEKİL DİZİNLERİ

Sayfa No:

TABLO DİZİNLERİ

Tablo 1.	Anjioödem ve ürtikerin karakteristik özellikleri	3
Tablo 2.	Hereditör anjioödem tanı ve ayırıcı tanısında kompleman düzeyleri	9
Tablo 3.	Klasik HAÖ ile C1 inhibitörü normal HAÖ özelliklerinin karşılaştırılması	11
Tablo 4.	Allerjik anjioödem nedenleri	13
Tablo 5.	Nonsteroid antiinflatuar ilaç hipersensitivitesinde sınıflama	16
Tablo 6.	Anjioödeme benzer durumlar	18
Tablo 7.	HAÖ tedavisinde <18 yaş için Avrupa ve USA da kullanılabilen ilaçlar	20
Tablo 8.	Non-hereditör izole anjioödemde tedavi	21
Tablo 9.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 10.	Çocuklarda izole anjioödemde öyküden ipuçları	29
Tablo 11.	NSAİİ ilişkili anjioödem tanısı alan hastaların özellikleri	31
Tablo12.	İzole anjioödem hastalarında etyolojik dağılım	32

ŞEKİL DİZİNLERİ

Şekil 1.	Allerjen maruziyeti sonrasında mast hücre degranülasyonu	4
Şekil 2.	C1 inhibitörünün ve ACE'in fonksiyonu	5
Şekil 3.	Araşidonik asit metabolizması ve NSAİİ'lerin etkisi	6
Şekil 4.	İzole anjioödemde sınıflandırma	7
Şekil 5.	Çocuklarda izole anjioödem için tanı ve tedavi yaklaşımı	24

İZOLE ANJİOÖDEMLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA ETYOLOJİ VE KLİNİK SEYRİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ

Anjioödem, damar geçirgenliğindeki artışa bağlı deri ve/veya müköz membranlarda ortaya çıkan geçici, lokalize şişliktir (1). Anjioödem çoğu zaman ürtikerle birlikte olur, ancak ürtikerin eşlik etmediği izole anjioödem şeklinde de olabilir (2). Son yıllarda astım dışında hastane yatışlarına sebep olan en önemli allerjik hastalık olarak bildirilmektedir (3).

İzole anjioödemde etyoloji, ürtikerden veya ürtikerin eşlik ettiği anjioödemden farklıdır (2,4,5). Anjioödem esas olarak herediter anjioödem (HAÖ) karakteristik bulgusudur ve anjioödeme yönelik yayınların çoğu bu nadir hastalık hakkındadır (6). İzole anjioödemle ilgili az sayıda erişkin çalışması vardır (7,8). Çocuklarda izole anjioödem ile ilgili bilgiler, içinde çocuk hastalarında olduğu erişkin çalışmalarında (9,10), kronik ürtiker ya da HAÖ çalışmalarında yer almaktadır (2,6).

Şimdiye kadar izole anjioödem sadece çocuk olgularda değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak, bu çalışmayla çocuklarda izole anjioödem sıklığı, kliniği, etyolojisi, tedavi ve izleminin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Anjioödem derinin derin tabakalarında ve/veya üst solunum yolları ya da gastrointestinal sistemin müköz membranlarında, aniden ortaya çıkan geçici şişliktir (11). Anjioödem cilt renginde ya da eritemli olup, gode bırakmaz, beraberinde yanma ya da ağrı hissedilebilir, ürtikerin aksine kaşıntısızdır (1). Ürtiker vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilirken, anjioödem çoğunlukla dudaklar, orofarenks, periorbital bölge gibi kanlanması fazla olan alanlarda, ekstremiteler ve genital bölgede ortaya çıkar (11). Anjioödem ve ürtikere ait karakteristik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

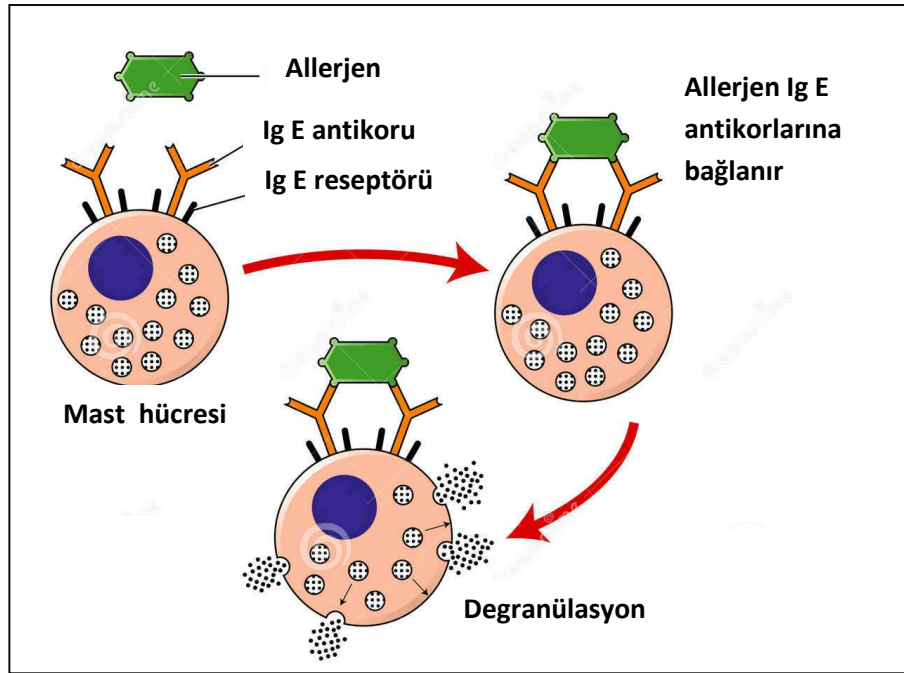
İzole anjioödem sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda bu konudaki farkındalık artmıştır. Anjioödeme bağlı hastane yatışları 1998'de 3.3/100.000 olarak bildirilirken, 2005 de 4/100.000'e yükselmiştir (3).

Tablo 1. Anjioödem ve ürtikerin karakteristik özellikleri (11)

Görünüm	Anjioödem	Ürtiker
Yerleşim	Deri ve/veya mukoza	Deri (bölgesel ya da yaygın)
Renk	Deri renginde/açık kırmızı	Kırmızı
Kaşıntı	-	+
Süre	24-48 saat	<24 saat
Ağrı, hassasiyet	Yaygın	Nadir
Patoloji	Retiküler dermiste, subkutan/submukozal alanda ödem+++, vazodilatasyon +/- çoğunlukla asellüler.	Papiller dermiste vazodilatasyon+++, ödem+, nötrofil, eozinofil, monosit ve T lenfosit baskın perivasküler infiltrasyon.

2.2. Patogenez

Anjioödem patogenezinde esas olarak mast hücre degranülasyonu ve kinin formasyonu olarak bilinen 2 mekanizma söz konusudur. İlkinde mast hücrelerinden IgE aracılığıyla yada direk aktivasyonla başta histamin olmak üzere potansiyel vazodilatörlerin salınımıyla, venüllerde dilatasyon, lokal kan akımı ve endotel geçirgenliğindeki artış anjioödemle sonuçlanır (Şekil 1). Çocuklarda görülen anjioödem sıklıkla bu yolla ortaya çıkar ve bunun tipik örnekleri gıda, ilaç ve enfeksiyona bağlı anjiyoödemdir (12).

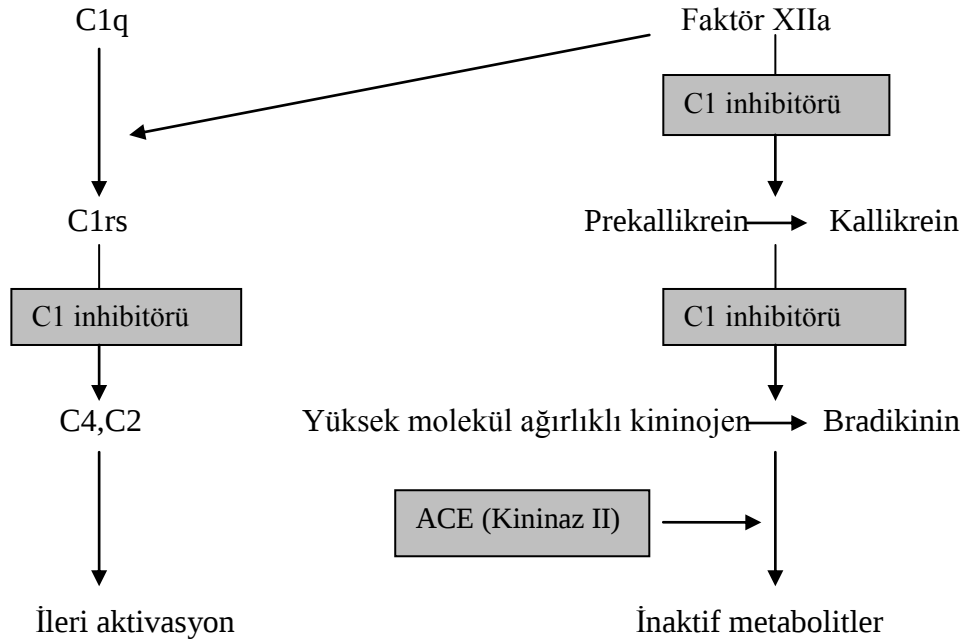


Şekil 1. Allerjen maruziyeti sonrasında mast hücre degranülasyonu

İkincisinde ise kinin oluşumu anjioödemle sonuçlanır. Damar tonusunun kontrolünde rol alan bradikinin, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden kallikrein aracılığıyla sentezlenir. Kallikrein'de kontakt sistem aracılığıyla kendiliğinden aktive olur. Bradikinin damar endotelindeki reseptörlerine bağlanır. Bağlanma sonucu sinir liflerinden P maddesinin salınımı ile damar geçirgenliği artar ve intertisyel alana plazma sızar. Bu yolağın tipik örnekleri anjioödemın hereditör formları ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımıyla ortaya çıkan anjioödemdir (1). (Şekil 2)

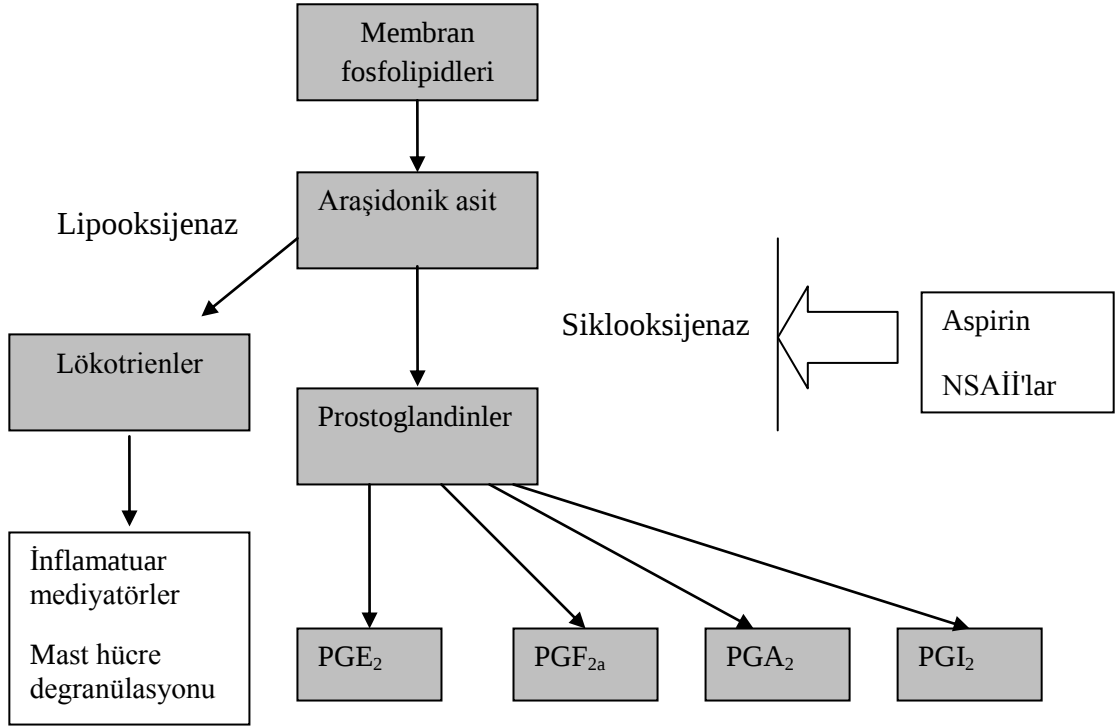
Kompleman yolağı (klasik yol)

Kontakt sistem



Şekil 2. C1 inhibitörünün ve ACE'in fonksiyonu (1, 13)

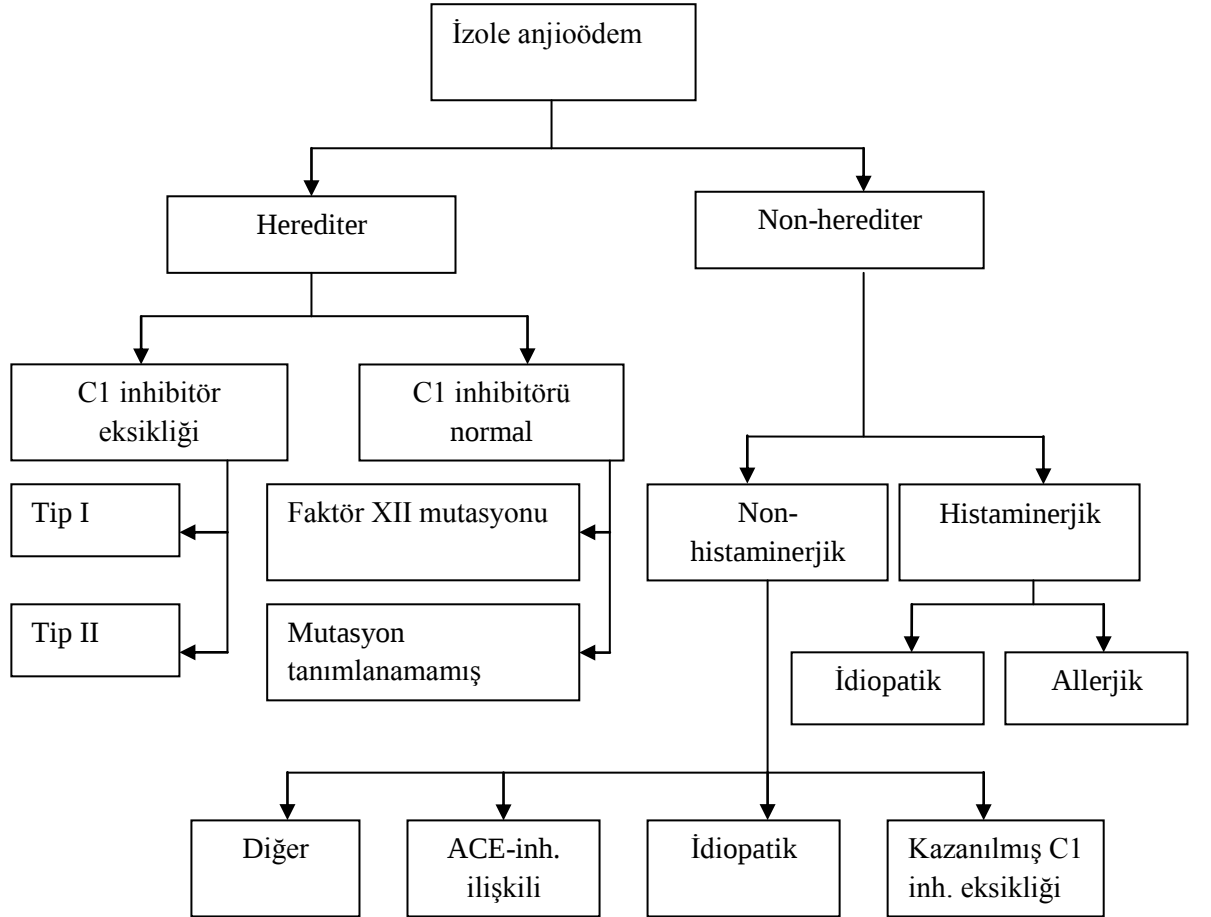
Bir diğerk mekanizma da non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) tarafından prostoglandin, özellikle PGE_2 üretiminin engellenmesiyle ortaya çıkan aşırı lökotrien salınımına bağılı anjioödem oluşumudur (12). (Şekil 3)



Şekil 3. Araşidonik asit metabolizması ve NSAİİ'ların etkisi (12)

2.3. Sınıflandırma

Anjioödem günümüze kadar allerjik-nonallerjik, histamin-bradikinin aracılı, histaminerjik-nonhistaminerjik olmak üzere farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (1,4,14). Son olarak da Şekil 4'de görüldüğü üzere, tüm bunları kapsayan herediter-non herediter anjioödem şeklinde iki ana başlık altında toplanmıştır (15).



Şekil 4. İzole anjioödemde sınıflandırma (15)

2.3.1. Herediter anjioödem Tip I-II

Herediter anjioödem 1/50.000 oranında görülen ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup 11. kromozomda lokalize C1 inhibitör genindeki (SERPING 1) mutasyonlar sonucunda gelişen C1 inhibitör eksikliği (Tip I, %85) ya da fonksiyon bozukluğu (Tip II, %15) sonucunda oluşur. Hastaların dörtte birinde hastalık spontan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar ve dolayısıyla bunlarda aile öyküsü olmaz (16). Normalde C1 inhibitörü, kontakt sistem üzerinden faktör XIIa, XIa ve kallikrein inhibisyonu yaparak, bradikinin oluşumunu kontrol eder, böylece lokal anti-inflamatuar etki sağlar (Şekil 2). Azalmış C1 inhibitör düzeyi ya da fonksiyonu, kontakt sistemin aşırı aktivasyonuna, dolayısıyla lokal bradikinin artışı ve anjioödeme neden olur (1).

2.3.1.1. Klinik

Hastaların yarısında anjioödem atakları 10 yaşından önce başlar. Klinik olarak Tip I ve Tip II ayrımı yapılamaz. Hastalarda çoğunlukla ekstremiteler, abdomen, yüz, orofarenks, larinks yâda bunların kombinasyonu şeklinde anjioödem atakları görülür. Ataklar tipik olarak yavaş şekilde başlar, 24 saat içinde giderek kötüleşir, bunu takiben 48 saat içinde çözülür (16). Hastaların dörtte birinde atak öncesinde eritema marjinalum olarak isimlendirilen döküntü görülür (17).

Derideki anjioödem kaşıntısız ve ağrısızken, intra abdominal organlardaki şişlik aşırı ağrılı olup kusma ve ishal eşlik edebilir. Hipotansiyon barsak tıkanıklığının işaretidir ve asit eşlik edebilir. Akut batın şeklinde yanlış değerlendirilip, gereksiz

cerrahiye gidebilir. Ağız içinde gelişen anjioödem larinkse ilerleyip asfiksiye neden olabilir. Tanı almamış hastalarda mortalite bu şekilde %30'a çıkabilmektedir (17). Ataklar küçük travmalarla, diş çekimi ya da stresle tetiklenebilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve östrojen içeren ilaçlar atakları alevlendirdiğinden kullanımı önerilmez (16).

2.3.1.2. Tanı

Tüm HAÖ hastalarında C1 inhibitör fonksiyonu düşükken, Tip II de antijenik düzey normaldir. Hastalıktan şüphelenildiğinde bunun laboratuvar testleriyle kanıtlanması gerekir (16). Tanı ve ayırıcı tanı için kullanılacak kompleman düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Herediter anjioödem tanı ve ayırıcı tanısında kompleman düzeyleri (15)

Alt tipler		C4	C1 inhibitör düzeyi	C1inhibitör. fonksiyonu	C1q	C3
HAÖ	Tip I	↓	↓	↓	N	N
	Tip II	↓	N/↑	↓	N	N
C1 inh. normal	FXII mutasyonu	N	N	N	N	N
HAÖ	Tanımlanmamış	N	N	N	N	N
Kazanılmış C1 inh. eksikliği	-	↓	↓	↓	↓	↓/N
ACE-İ ilişkili AÖ	-	N	N	N	N	N
İdiopatik AÖ	Histaminerjik	N	N	N	N	N
	Non-histaminerjik	N	N	N	N	N

2.3.2. C1 İnhibitörü Normal Herediter Anjioödem

Herediter anjioödem bu tipi 2000 yılında ilk kez tanımlandığında yeni HAÖ, HAÖ Tip 3, östrojen bağımlı HAÖ şeklinde farklı isimler kullanılmıştır. Günümüzde ise C1 inhibitör fonksiyonu normal HAÖ olarak adlandırılmaktadır. Hastaların az bir kısmında koagulasyon faktörü XII geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Diğerleri genetik mutasyonu tanımlanamamış C1 inhibitörü normal HAÖ olarak adlandırılmaktadır. Genetik geçişi düşük penetranslı, otozomal dominant kalıtımla olmaktadır. Her iki alt tipinde de anjioödem, klasik C1 inhibitör eksikliğinde olduğu gibi bradikinin yolağıyla olmaktadır (15).

2.3.2.1.Klinik

Klinik olarak klasik HAÖ'e benzemekle birlikte az ama tanı açısından yol gösterici olan önemli farklılıkları vardır (Tablo 3). Etkilenmiş ailelerde farklı kuşaklarda ortaya çıkan anjioödem atakları görülür (15). Hastalık klasik HAÖ'in aksine genellikle erişkinlikte başlarken, hastaların sadece %8'inde ilk atak ilk 10 yaş içinde ortaya çıkar. Neredeyse tamamında deride, özelliklede yüzde anjioödem görülürken abdominal ataklar hastaların yarısında görülür. Yine hastaların yarıya yakınında dilde anjioödem, daha azında da larinks ödemi ortaya çıkar. Atak sıklığı etkilenmiş bireylerde değişken olup asemptomatik taşıyıcılar söz konusudur. Östrojen maruziyeti (hamilelik ya da östrojen kullanımı) bazılarında atakları alevlendirebilir (18).

Tablo 3. Klasik HAÖ ile C1 inhibitörü normal HAÖ özelliklerinin karşılaştırılması (15)

Bulgular	C1 inhibitör eksikliğine bağlı HAÖ	C1 inhibitörü normal HAÖ
Başlangıç yaşı	11.7±7.7yaş	26.8±14.9 yaş
Cinsiyet	K=E	K>E
Anjioödem bölgesi		
Abdomen	Hastaların neredeyse tamamında	Hastaların yarısında
Yüz	Sık	Çok sık
Dil	Sık değil	Sıklıkla
Eritema marjinalum	Sık	-
Çoklu anjioödem bölgesi	Sık	Sık değil
Ataklar arası süre	Genellikle kısa	Değişken
Genetik geçiş	Yüksek, asemptomatik taşıyıcılar nadir	Düşük, asemptomatik taşıyıcılar görülebilir

Kesin tanı koymak için net bir laboratuvar parametresi olmamakla birlikte, tanı için kullanılan kriterler vardır:

1. Ürtiker olmaksızın ya da anjioödeme sebep olabilecek bir ilaç kullanımı olmaksızın tekrarlayan anjioödem
2. Normal ya da normale yakın C4, C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonunun gösterilmesi
3. Hastalıkla ilgili tanımlanmış faktör XII mutasyonunun gösterilmesi ya da pozitif aile öyküsü varlığında, kronik yüksek doz antihistaminik tedavisine

cevapsızlık (setirizin 40mg/kg/gün ya da eşdeğerinin en az 1ay kullanımına rağmen ≥ 3 atak varlığı) (15).

2.3.3. Non-herediter İzole Anjioödem

Herediter olmayan anjioödem için yaşam boyu prevalans % 4.9-7.4 arasında bildirilmektedir (8,19). Herediter olmayan anjioödem, histaminerjik ve non-histaminerjik olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmektedir (15. (Şekil 4)

2.3.3.1. Histaminerjik anjioödem

Anjioödemle başvuran hastalarda tipik olarak öncelikle allerjik anjioödem olup olmadığı düşünülür (14). Allerjik anjioödem sıklıkla gıda, ilaç, böcek ısırığı, ve aeroallerjen (allerjik rinokonjiktivite bağlı) maruziyeti sonrası dakikalar içinde ortaya çıkar. Allerjik anjioödem tanılı hastalarda atopik dermatit, astım gibi diğer allerjik hastalıklar sık görülür (12). Çocuklarda allerjik anjioödem nedenleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Allerjik anjioödem nedenleri (12)

Nedenler	Örnekleri
Gıdalar	İnek sütü, yumurta, kuruyemişler, buğday, balık, soya, lateks-meyve sendromu (kivi, muz, avakado)
İlaçlar	Betalaktam türevi ilaçlar, baktrim, NSAİİ'lar, diüretikler, sülfanamidler, insülin, streptokinaz
Böcek ısırığı	Arı sokması, ateş karıncası ısırığı
Organik maddeler	Lateks, opiyat, radyokontrast madde
Enfeksiyonlar	Viral: Herpes simplex, Hepatitis B, Cocksackie A ve B, Epstein-Barr virüs, üst solunum yolu enfeksiyonları, Parvo virüs Bakteriyel enfeksiyonlar: Otit, sinüzit, diş absesi, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu Parazit enfeksiyonları: Strongyloides, Ascaris, Filaria, Echinococcus, Toxocara
Diğer	Aeroallerjenler (polen, akar, küf)

2.3.3.2. İdiopatik anjioödem

Allerji ya da dermatoloji kliniklerinde anjioödem nedeniyle değerlendirilen hastaların en sık aldığı tanıdır (9,20). İdiopatik anjioödem tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılarak, HAÖ de dâhil olmak üzere diğer olası anjioödem nedenleri dışlandıktan sonra konulur (13, 15). İzole anjioödeme yönelik yapılmış en büyük çalışma Zingale ve arkadaşlarının (9) çalışmasıdır. Bu çalışmayla ilk kez idiyopatik histaminerjik ve non histaminerjik

tanımı yapılmıştır. Bu çalışmada anjioödem etyolojisi tespit edilemeyen 294 hasta (%38) idiyopatik anjioödem olarak değerlendirilmiştir. İdiyopatik grubun içindeki 254 hastanın anjioödemini antihistaminikle düzelmiş ve “idiyopatik histaminerjik anjioödem” olarak tanımlanmıştır. Diğer 40 hasta yüksek doz antihistaminije cevapsız olup traneksamik asit tedavisi ile düzelmiştir ve “idiyopatik non-histaminerjik anjioödem” olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların kliniği HAÖ'e benzer olup, aile öyküsü yoktur (21) ve ortaya çıkan anjioödemini bradikinin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (22). İdiyopatik anjioödemde izlenen kompleman düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

2.3.3.3. ACE- inhibitörü ilişkili anjioödem

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı izole anjioödem, ACE inhibitörü kullanan hastaların %0.1-0.7'de görülmektedir. Genellikle anjioödem tedavinin ilk birkaç ayı içinde ortaya çıkarken, yıllar boyu kullanım sonrası da gelişebilir. Anjioödem genellikle yüz ve dilde görülür ancak ekstremiteler ve barsaklarda da ortaya çıkabilir (16). Anjiotensin dönüştürücü enzimin iki fonksiyonu bulunmaktadır. İlki bradikininin inaktive etmek, diğeri de anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürmektir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ile dokuda lokal bradikinin artışı olur ve anjioödem meydana gelir (Şekil 2). Sigara içmek, kadın cinsiyet, afrika kökenli olmak ACE inhibitörü ilişkili anjioödemde risk faktörü olarak bildirilmektedir (16).

2.3.3.4. Nonsteroid-antiinflatuar ilaçlara bağlı anjioödem

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, ilaç hipersensitivitesinde ikinci en sık neden olarak bildirilmektedir. Aspirin hipersensitivitesi genel populasyonun % 0.5-1.9'nu etkilemektedir. Erişkin astımlı hastalarda ise NSAİİ hipersensitivitesi ilaç provakasyon testleri ile %21'e çıkmaktadır (23).

Non-steroid antiinflatuar ilaç hipersensitivitesi değişik mekanizmalarla meydana gelir. Klinikte bu reaksiyonlar, anafilaksi gibi ilk bir saatte veya geç tip reaksiyonlarda olduğu gibi, günler haftalar sonra izlenebilir (24). Pek çok hastada NSAİİ hipersensitivitesinde ortaya çıkan semptomlar, kimyasal olarak birbirinden farklı birden fazla NSAİİ'le ilişkili COX-1 enzim inhibisyonuna bağlı gelişir ve çapraz tip (cross-reactive) NSAİİ hipersensitivitesi adını alır. Bu yolla ortaya çıkan reaksiyon immünolojik değildir. şekil 3'de g r ld ğu üzere siklooksijenaz yolağının inhibisyonu ile araşidonik asit lipooksijenaz yolağında parçalanır, lökotrienler artar ve inflamasyonla sonuçlanır (12). Diğer taraftan bazı hastalarda da tek bir çeşit NSAİİ alımını takiben semptomlar ortaya çıkar ve diğer kimyasal gruplardaki NSAİİ'lar bu hastalar tarafından iyi tolere edilir. Bu grupta ortaya çıkan reaksiyonlar immün aracılıdır (IgE aracılı) ve NSAİİ'a bağlı allerjik reaksiyonu olarak tanımlanır (24.) (Tablo 5)

Tablo 5. Non-steroid antiinflamatuvar ilaç hipersensitivitesinde sınıflama (24)

	Klinik	Altta yatan hastalık	Mekanizma
NSAİİ'nin alevlendirdiği solunumsal hastalık	Bronş obstrüksiyonu, dispne, nazal konjesyon, rinore	Astım/rinosinüzit	COX-1 inhibisyonu
NSAİİ'nin alevlendirdiği kutanöz hastalık	Ürtiker ve/veya anjioödem	Kronik ürtiker	COX-1 inhibisyonu
NSAİİ ilişkili ürtiker /anjioödem	Ürtiker ve/veya anjioödem	-	COX-1 inhibisyonu ?
Tek NSAİİ'a bağlı ürtiker/anjioödem/anafilaksi	Ürtiker/anjioödem/anafilaksi	-	Allerjik (IgE aracılı)
Tek NSAİİ'a bağlı geç tip reaksiyon	Fiks ilaç erüpsiyonu, toksik epidermal nekroliz	-	T-hücre aracılı

2.3.3.5. Kazanılmış anjioödem

Klinik olarak HAÖ I/II ile aynıdır ancak aile öyküsü yoktur ve 40 yaş üstünde görülür (17). Sıklıkla lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar seyrinde ortaya çıkar. C1 inhibitör eksikliği, immün kompleksler ya da C1 inhibitörüne karşı ortaya çıkan oto antikorlar aracılığıyla C1 inhibitörünün tüketimine bağlıdır (16). Tanı ve ayırıcı tanıya yönelik kompleman düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

2.3.3.6. Diğer nadir anjioödem nedenleri

Gleich Sendromu: İlk kez 1984 yılında Gleich ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu sendrom da tekrarlayan anjioödem ve/veya ürtiker atakları, ateş, kilo artışı, eozinofili, artmış serum IgM düzeyleri görülür. Ataklar arası hastalar asemptomatiktir. Ataklar birkaç hafta ya da ayda ortaya çıkar ve birkaç ay devam

eder. Hastalık IL-5 gibi artmış sitokinlerle ilişkilendirilir ve sistemik steroid tedavisine iyi cevap verir (25).

Epizodik olmayan anjioödem ve eozinofili: Genç Japon kadınlarda tanımlanmıştır, anjioödem bir kez gelişince aylarca devam eder ve kendiliğinden düzelir. Patogenezi Gleich sendromuna benzerdir (26).

“NERDS” Sendromu: Sinoviyal nodül, eozinofili, romatizma, dermatit ve anjioödem birlikteliği şeklinde yeni tanımlanmış iyi seyirli bir sendromdur. Serum IgE düzeyleri yüksektir (27).

2.3.4. Anjioödeme benzer durumlar

Bazı hastalıkların cilt tutulumu ya da ortaya çıkan cilt reaksiyonları, anjioödeme benzer şekilde görülebilir ve ayırıcı tanıda bunlarında akılda tutulması gerekir. Bu hastalıkların çoğu oldukça nadir görülmektedir ve çoğunlukla antihistaminik ya da sistemik steroid kullanımıyla düzelmez (1,14). Anjioödem benzeri cilt bulgusu olan bu hastalık ya da lezyonların listesi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Anjioödeme benzer durumlar (11, 14)

Fasiyal selülit	Vena kava süperior sendromu
Tiroid hastalığına bağlı orbitapati	Bilefaroşalazis (Ascher sendromu)
Sistemik amiloidoz	Hipoproteinemiye bağlı ödem
Eozinofilik fasiitis (Schulman sendromu)	Crohn hastalığı
Akut idiyopatik skrotal ödem	Yanık / travma
Tümör nekroz faktör ilişkili periyodik sendrom	Kontakt dermatit
Weber-Christian hastalığı	Wells sendromu
Melkersson-Rosenthal sendromu	Loa loa hastalığı, trişinozis
Sarkoidoz	Dermatomiyozit
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit	Cheilitis glandularis

2.4. Tedavi

Anjioödemde tedavi etyolojisine göre değişir. Herediter anjioödem için, akut atak tedavisi, kısa dönem ve uzun dönem profilaksi olmak üzere üç yaklaşım söz konusudur (16). Buna yönelik olarak mevcut ilaçlar, onaylı olduğu ülkeler ve bu ilaçların uygulama şekilleri Tablo 7’de verilmiştir. Akut atakta adrenalin, antihistaminik ve kortikosteroid kullanımı etkisizdir (16). Akut atak sırasında kullanımı önerilen ilaçlara ulaşılamazsa taze donmuş plazma, abdominal ataklardaki ağrı için narkotik analjezikler, bulantı ve kusma için anti-emetikler ve yoğun hidrasyon yapılabilir (16).

Günümüzde C1 inhibitörü normal HAÖ tedavisinde kullanılabilen ilaçların etkinliğini değerlendiren prospektif, açık uçlu bir erişkin/çocuk çalışması bulunmamaktadır. Klasik HAÖ'de kullanılan ilaçların başarıyla C1 inhibitörü normal HAÖ'de de kullanılabildiği belirtilmiştir (15). Non-herediter izole anjioödemde etyolojiye göre tedavi Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 7. HAÖ tedavisinde <18 yaş için Avrupa ve USA da kullanılabilen ilaçlar(28)

Etken madde/ticari isim	Endikasyonu	Onaylı olduğu ülke	Çocuklarda onayı	Uygulama şekli
Plazmadan elde edilmiş C1inh. konsantresi				
Beriner®	Akut atak, ev tedavisi	Avrupa, USA	+	i.v
Cinryze®	Akut atak, kısa-uzun dönem profilaksi, ev tedavisi	Avrupa	Adölesan	i.v
*Cetor®	Akut atak, kısa-uzun dönem profilaksi	Türkiye	+	i.v
Rekombinant C1 inh. konsantresi				
Ruconest®	Akut atak	Avrupa	-	i.v
Kallikrein inhibitörü ve bradikinin reseptör antagonisti				
Icatibant/Frazyr®	Akut atak, ev tedavisi	Avrupa, USA	-	sc
Ecallantide/Kalbitor™	Akut atak	USA	>16yaş	sc
Zayıflatılmış androjenler				
Danazol/danatrol®	Uzun dönem profilaksi	İsviçre	Adölesan	Oral
Danazol/Danokrin®	Uzun dönem profilaksi	Avusturya	-	Oral
Danazol/Danocrine™	Uzun dönem profilaksi	USA	-	Oral
Stanozol /Winstrol™	Uzun dönem profilaksi	USA	+	Oral
Antifibrinolitikler				
*Tranexamic acid/ Transamine®	Uzun dönem profilaksi	Türkiye	-	Oral

* Herediter anjiyoödem tedavisi için ülkemizde bulunan ilaçlar

Tablo 8. Non-herediter izole anjioödemde tedavi

Alerjik anjioödem	
Gıda alerjisi	Gıda eliminasyonu
İlaç alerjisi	İlaç eliminasyonu
Lateks hipersensitivitesi	Lateks eliminasyonu±immünoterapi
Allerjik rinokonjiktivit	Antihistaminik±nazal kortikosteroid±topikal antihistaminik ±immünoterapi
Böcek ısırığı	Antihistaminik
Enfeksiyon ilişkili	Antimikrobiyal tedavi
İdiopatik anjioödem	
Histaminerjik	Antihistaminik
Non histaminerjik	Traneksamik asit
NSAİİ ilişkili anjioödem	NSAİİ eliminasyonu
ACE inhibitörü ilişkili anjioödem	ACE inhibitörünün kesilmesi
Kazanılmış anjioödem	Altta yatan hastalığın tedavisi, antifibrinolitik ilaçlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Ocak 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Polikliniğine izole anjiooödem (ürtikerin eşlik etmediği) nedeniyle ard arda başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu olgular en az bir yıl süreyle izlenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri: Tanı anında 18 yaş ve altında olup, izole anjiooödemle başvuran ve/veya başka bir allerjik hastalık nedeniyle kliniğimizde izlenirken izole anjiooödem gelişen olgular dâhil edilmiştir.

Dışlama kriteri: Anafilaksinin bir bulgusu olarak ortaya çıkan anjiooödemli olan veya ürtikere eşlik eden anjiooödemle başvuran olgular dahil edilmemiştir.

3.2. Hasta yönetimi

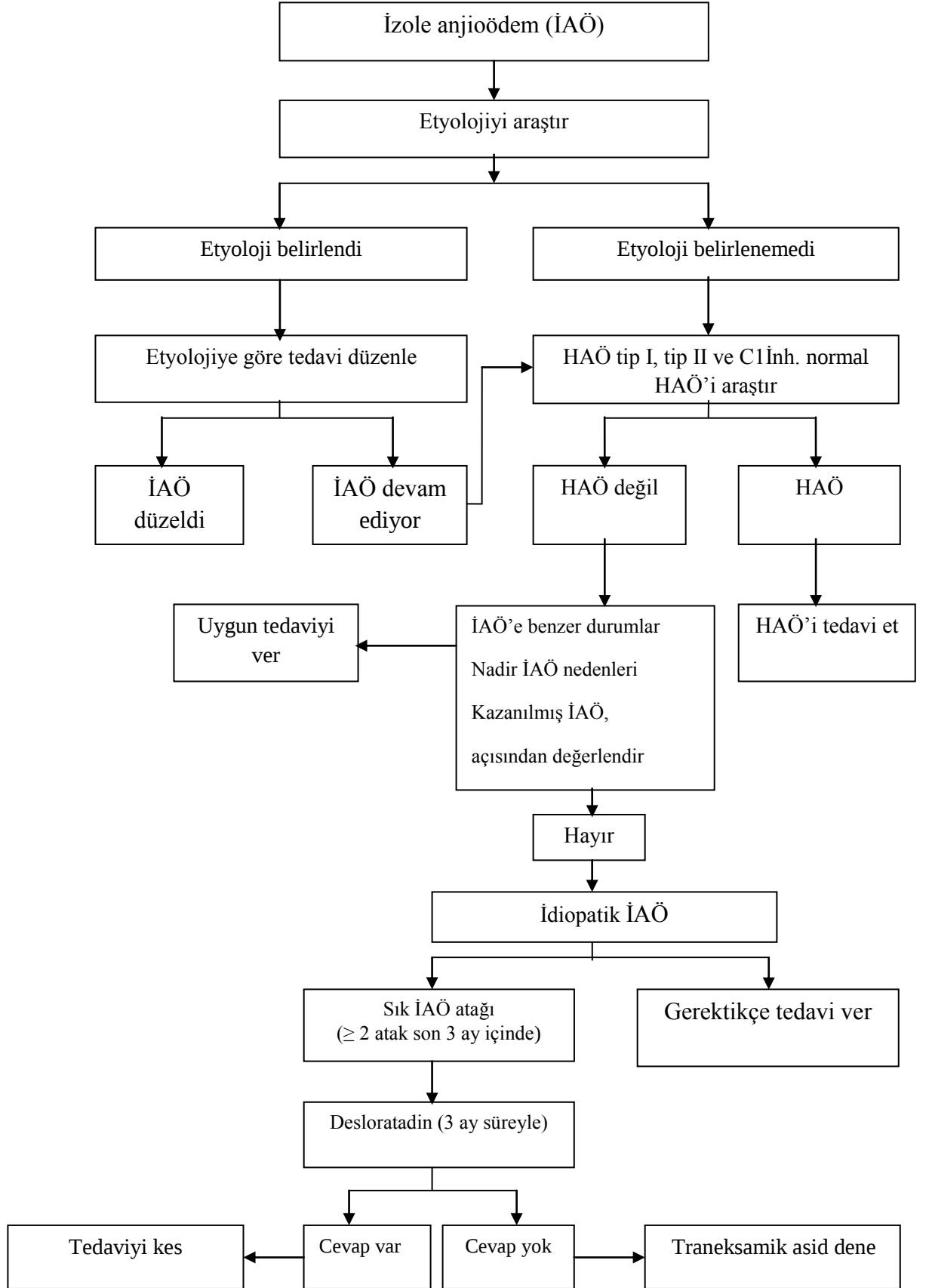
Kliniğimize izole anjiooödem nedeniyle başvuran her hastaya standart tanı ve tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır (Şekil 5). Buna göre her hastada öykü ve fizik muayeneden sonra laboratuvar aşamasında rutin olarak tam kan sayımı, sedimantasyon, tam idrar tetkiki, C3, C4, tiroid oto antikorlarından (anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobülin antikor) oluşan basit tarama tetkikleri yapılmaktadır. Ayrıca her hastada atopik duyarlanmayı göstermek ve eşlik eden allerjik hastalıkların tanısını desteklemek için aero-allergenlere yönelik deri delme testleri yapılmaktadır.

Daha sonra öykü, fizik muayene ve bazal tetkikleri doğrultusunda, gerekli görülen hastalarda şüpheli ilaç /gıdalara yönelik deri testleri ve/veya oral provakasyon testleri, boğaz/idrar kültürü, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisinden oluşan ileri laboratuvar tetkikleri yapılmaktadır.

İzole anjioödemli olgularda C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu ise belli durumlarda çalışılmaktadır:

1. Serum C4 değeri düşükse
2. C4 değeri normal ancak ailede de izole anjioödem öyküsü varsa
3. C4 değeri normal ancak başvurusunda son 3 ay içinde ≥ 2 anjioödem atağı tarifliyorsa
4. Bütün değerlendirmelere rağmen etyoloji tespit edilemiyorsa

Etyoloji ve atak sıklığına göre hastaların tedavisi düzenlenmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Çocuklarda izole anjioödem için tanı ve tedavi yaklaşımı

3.3. Çalışma Planı

İzole anjioödem nedeniyle polikliniğimize başvuran hastaların demografik özellikleri, etyolojide suçlanan ajanın kaç olguda saptandığı, etyolojisi belirlenen olguların kaçında sadece öykü ve fizik incelemeyle, kaçında basit tarama veya ileri testlerle bulunduğu tespit edilmiştir. Olgulara uygulanan tedavi ve diğer veriler anket formuna her hasta için ayrı kaydedilmiştir (EK-1).

3.4. Tanımlamalar

Sık atak: Son 3 ay içinde ≥ 2 anjioödem atağı olması olarak tanımlanmıştır.

Enfeksiyon ilişkili anjioödem: Anjioödemle beraber ateş, boğaz ağrısı gibi enfeksiyon düşündürecek semptom/bulgular varsa ve eş zamanlı kullanılan ilaç/ilaçlara bağlı hipersensitivite, oral ilaç provakasyonu ile dışlanmışsa enfeksiyon ilişkili anjioödem olarak tanımlanmıştır.

Allerjik anjioödem: Anjioödemi tetikleyen gıda, lateks hipersensitivitesi, böcek ısırığı, ya da allerjik rinokonjiktivit ise anjioödem allerjik olarak tanımlanmıştır. Öyküde tariflenen suçlu allerjenler deri testleri ve /veya provakasyon testleriyle gösterilmiştir.

İlaç ilişkili anjioödem: Öyküde şüpheli ilaç tariflenen ve deri testleri (aköz formları varsa) ve/veya oral provakasyon testleri ile kanıtlanan anjioödem, ilaç ilişkili anjioödem olarak tanımlanmıştır.

Tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem: Diğer bütün nedenler dışlandıktan sonra, olguda tiroid otoantikor pozitifliği mevcutsa, “tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem” olarak tanımlanmıştır.

İdiopatik anjioödem: Ayrıntılı değerlendirildikten sonra altta yatan herhangi bir etyolojik durum tespit edilemezse idiyopatik anjioödem olarak kabul edilmiştir.

3.5. Tedavi ve İzlem

Kliniğimizde idiyopatik anjioödem ya da tiroid otoimmünitesi ile ilişkili izole anjioödem tanısı alan hastalardan başvuruda sık atak (≥ 2 atak son 3 ay içinde) tarifleyenlere antihistaminik profilaksisi verilmektedir.

Antihistaminik olarak < 6 yaş olan hastalara 2.5mg, ≥ 6 yaş olan hastalara da 3 ay süreyle 5mg desloratadin önerilmektedir. Bu sürede anjioödem tekrarlamazsa tedaviye iyi yanıt kabul edilip profilaksi kesilir. Profilaksi kesildikten sonra tekrar anjioödem gelişen olgular “nüks” olarak değerlendirip, 3 ay daha profilaksi verilir. Antihistaminiğe yanıtızsız desloratadin yerine traneksamik asit tedavisi denenir (Şekil 5).

Sık atağı olmayan idiyopatik anjioödem veya tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem olgularına ise (son 3 ay içinde < 2 atak) gerekçikçe antihistaminik kullanımı önerilir. İzole anjioödemi olan her hasta etyolojiye ve verilen tedaviye bakılmaksızın 3 ay aralarla, gerekirse daha sık olmak üzere izleme alınır.

3.6. Etik kurul onayı

Çalışmamıza; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onay vermiştir (Karar no: 203).

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Ayaktan hasta kliniğimizde 17 aylık dönemde 5918 hasta görülmüş ve bunlardan 95'i izole anjioödem tanısı almıştır (%1.6). Hastaların 68'i (%71.6) erkek, 27'si (%28.4) kızdı. Ortanca yaşları 8 yaş olup, yaşları 7 ay-17 yaş arasında değişiyordu. Hastalardan 27'sinin (%28.4) kliniğimize başvurusunda anjioödemi varken, diğerleri anjioödem nedeniyle değerlendirilip kliniğimize yönlendirilen hastalardı. Hastaların diğer demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. En sık anjioödem gelişen bölge göz kapakları idi. Elli dokuz hastada ise birden fazla bölgede anjioödem gelişmişti (%62.2). Hastaların başvuru sırasında ortanca anjioödem atağı 2 idi ve 1-25 arasında değişiyordu. Kırk üç hastada eşlik eden

atopik hastalık mevcuttu (%45.3). Hem hastalarda hemde ailelerinde en sık eşlik eden allerjik hastalık allerjik rinitti (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=95)

	N (%)
Ortanca ilk anjioödem yaşı (min-maks)	7 (6ay-17yaş)
Ortanca anjioödem süresi, saat (min-maks)	24 (2-120)
Son 1 yılda ortanca anjioödem atak sayısı (min-maks)	2 (0-10)
Anjioödem sıklığı	
Tek atak	22 (23.2)
Birden fazla atak	73 (76.8)
Anjioödem bölgesi	
Periorbital	71 (74.4)
Dudak	53 (55.8)
Ekstremit	26 (27,4)
Genitalya	8 (8.4)
Kulak	7 (7.4)
Dil	4 (4.2)
Eşlik eden atopik hastalık	
Allerjik rinit	39 (41.1)
Astım	15 (15.8)
Atopik egzema	10 (10.5)
Ailede atopik hastalık öyküsü	
Allerjik rinit	29 (30.9)
Astım	15 (16)
Atopik egzema	7 (7.4)
Ailede izole anjioödem	17 (17.8)

Başvuru sırasında, 52 hasta anjioödemli ilişkilendirdiği bir durum tariflerken (%54.7), 43'ü etyoloji ile ilişkili olabilecek bir durum tariflemiyordu (%45.3) (Tablo 7). Etiyolojide en sık suçlanan ajan ilaçlardı. Seksen üç hastanın anjioödemli antihistaminik ve/veya tek doz sistemik kortikosteroid kullanımı ile düzelmişti (%87.4). Hastaların hiçbirine anjioödemli nedeniyle adrenalın uygulanması gerekmemiş, hiç bir hastanın entübasyon ya da trakeostomi ihtiyacı olmamıştı (Tablo 10).

Tablo 10. Çocuklarda izole anjioödemde öyküden ipuçları (n=95)

	n (%)
Öyküde tariflenen şüpheli durum	
Öyküde şüpheli durum yok	43 (45.3)
İlaç	31 (32.6)
Enfeksiyon	7 (7.4)
Allerjik rinokonjiktivit	5 (5.3)
Böcek ısırığı	4 (4.2)
Gıda	4 (4.2)
Latex	1 (1.1)
Uygulanan tedavi	
Antihistaminik	57 (60)
Antihistaminik ve tek doz sistemik steroid	26 (27.4)
Tedavisiz düzelen	12 (12.6)

Hastalardan 17'sinin serum C4 değeri düşüktü. Bu olguların 2'sinde serum C3 değeri de düşüktü. Serum C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu 33 hastada çalışıldı (%35.8). Çalışma grubumuzda HAÖ tip I/II, kazanılmış anjioödem ve izole anjioödemle ilişkili nadir sendromlar tespit edilmedi.

Ailede izole anjioödem öyküsü 17 hastada mevcuttu (%17.8). Bunlardan 3'ü ileri tetkik edilemediği için çalışma dışı bırakılmıştı. Diğer 14 hastada anjioödem, enfeksiyon ilişkili (n=4), otoimmünite ilişkili (n= 2), böcek ısırığına bağlı (n=2), allerjik rinokonjektivite bağlı (n=1) idi. Kalan 5 hasta ise idiopatik anjioödem tanısı almıştır. Hem bu idiopatik anjioödem tanısı alan 5 hastanın, hem de izole anjioödemli olan aile bireylerinin anjioödemlerinin ya antihistaminikle ya da tedavisiz düzeldiği görülmüştür. Bu 14 hasta için HAÖ'e yönelik C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu çalışılmış ve HAÖ Tip I-II ekarte edilmiştir.

Anjioödemle ilişkili en sık enfeksiyon soğuk algınlığı idi. Hasta grubumuzun içinde ACE inhibitörü, östrojen içeren ilaç kullanan yoktu. İlaç ilişkili anjioödem tarifleyen 31 hastaya toplam 55 oral provakasyon yapılması gerekmişti. Provakasyonu yapılan ilaçlar NSAİİ'lar, antibiyotikler ve parasetamoldü. Provakasyon testleri sonrası 6 hasta NSAİİ hipersensitivitesi tanısı aldı (Tablo 11).

Tablo 11. NSAİİ ilişkili anjioödem tanısı alan hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş	Sorumlu NSAİİ'lar	Eşlik eden hastalık	NSAİİ hipersensitivitesinin tipi
1.	3y	İbuprofen, ketoprofen, metamizol, parasetamol	Allerjik rinit	NSAİİ ilişkili anjioödem
2.	14y	İbuprofen, metamizol parasetamol	Astım, allerjik rinit	NSAİİ'in alevlendirdiği solunumsal hastalık
3.	14y	İbuprofen, aspirin, nimesulid	-	NSAİİ ilişkili anjioödem
4.	4y	İbuprofen, aspirin	-	NSAİİ ilişkili anjioödem
5.	14y	Naproksen, deksketoprofen	Allerjik rinit	NSAİİ'in alevlendirdiği solunumsal hastalık
6.	13.5y	İbuprofen, naproksen	Astım, allerjik rinit	NSAİİ'in alevlendirdiği solunumsal hastalık

İzole anjioödemle başvuran hastalardan 3'ü planlanan tetkikleri yaptırmamış, daha sonrada izleme gelmemişti. Bu hastalar anjioödemlerinin antihistaminikle düzeldiğini başvuruda belirtmişti. Böylece hastaların anjioödem etyolojisinin analizi kalan 92 hasta üstünden yapıldı. Kırkyedi (%51) hastada herhangi bir etyolojik sebep bulunamadı ve idiopatik anjioödem tanısı aldı (Tablo 12).

Tablo 12. İzole anjioödem hastalarında etyolojik dağılım (n=92)

	N (%)
İdiopatik anjioödem	47 (51)
Enfeksiyon ilişkili anjioödem	19 (21)
Soğuk algınlığı	17
Streptokokal faranjit	1
İdrar yolu enfeksiyonu	1
Allerjik anjioödem	13 (14)
Allerjik rinokonjktivit	5
Böcek ısırığı	5
Gıda allerjisi	2
Lateks	1
Tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem	7 (8)
NSAİİ ilişkili anjioödem	6 (6)

Gıda allerjisi tarifleyen 4 hastadan 2'sinde gıda allerjisi tespit edildi. Bunlardan 1'in de muz ve kivi ile oral allerji sendromu, 1 hastada ton balığına bağlı dudakta anjioödem tespit edildi. Muz, kivi ve ton balığı duyarlılığı deri testleri ile gösterilip, gıda provakasyonu ile tanıları kesinleştirildi. Yine bir hastada balon şişirme sonrası dudakta anjioödem gelişmişti. Bu hastada ki lateks duyarlılığı deri testi ile gösterildi.

Hastalardan 12'sin de tiroid oto antikorları pozitif. Bu hastaların tamamında tiroid fonksiyon testleri normaldi. Ancak bir hastada tiroid ultrasonografisiyle tiroidit gösterildi. Tiroid otoimmünitesi tespit edilen bütün hastalar çocuk endokrinoloji kliniğine izlem için yönlendirildi.

4.2. Hastaların tedavi ve izlemi

Her hasta anjioödem etyolojisine bakılmaksızın 3 ay aralarla kliniğimizde izlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar, ortalama 16 ay (min-maks: 12-30 ay) süreyle izlenmiştir. Hastalarımızdan sık atak tarifleyenlerden, idiopatik anjioödem grubundan 17 hastaya (%36.1) ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem grubundan 3 hastaya (%42.8) profilaktik desloratadin başlanmıştır. Her 2 grup arasında profilaksi başlanması açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu 20 hastadan 16'sında 3 aylık desloratadin tedavisi sonrası nüks olmamıştır. İdiopatik gruptan 2 hastaya ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili gruptan 1 hastaya 6 ay, tiroiditi gösterilen hastaya da 9 ay desloratadin tedavisi verilmesi gerekmiştir. Gıda ilişkili anjioödemi olan hastaların diyetinden ilgili gıdalar (muz ve kivi, ton balığı) çıkarılmıştır. NSAİİ ilişkili anjioödemi olan hastalara ilgili ilaçları kullanmaması tavsiye edilmiştir. Bu hastalara alternatif güvenli antipiretik ve analjezik ilaçlar önerilmiştir. Allerjik rinokonjiktivite bağlı anjioödemi olan hastalara allerjik rinit rehberleri doğrultusunda tedavileri düzenlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, üçüncü basamakta çocuklarda izole anjioödem sıklığı, etyolojisi, izlem ve tedavisiyle ilgili planlanan ilk çalışmadır. Bildiğimiz kadarıyla bu konu, daha önce basılı veya internet erişimiyle ulaşılabilen ulusal veya uluslararası tıbbi literatürde araştırılmamıştır. Çalışmamızda çocuklarda izole anjioödem çok nadir olduğu ve ancak yarısında etyolojinin tespit edildiği gösterilmiştir.

Çocuklarda anjioödemli olguların dâhil edildiği araştırmalarda, anjioödem hiçbir zaman tek başına değerlendirilmeyip, ya anafilâksili olgular, ya ürtiker-anjioödemli olgular ya da çoğu zaman erişkin olgular içinde, az sayıda olgu raporu şeklinde verildiği dikkati çekmiştir. Ancak bu şekilde bile günümüze kadar içinde çocuk olgularında olduğu sadece dört yayın mevcuttur (9,10,29,30). Bunlardan ilki 10 yıllık deneyim olarak sunulan 3-18 yaş arası hastaların dahil edildiği sadece 10 hastadan oluşan bir çalışmadır (29) ve hastaların yarısında anjioödem döküntüyle birlikte. Diğer iki uzun dönem çalışmada ise hastaların yaşları 1-87 yaş ve 9 ay – 92 yaş arasında olup, her iki çalışmada da hastaların ne kadarının çocuk olduğu ve anjioödemde etyolojik dağılım belirtilmemiştir (9,10). Son çalışma ise yaş ortalaması 39.4 yıl olan, 15 yaş ve üzeri hastaların dâhil edildiği Kulthanan ve ark.'ın çalışmasıdır (30). Bu çalışmada ise hastaların yarısı (55 hasta) izole anjioödem grubunu oluşturmaktadır ve bunlarında yarısında bayılma, nefes darlığı/hışıltı, karın ağrısı, hipotansiyon olarak bildirilen sistemik semptomlar eşlik etmektedir ki bu semptomlar ve anjioödem birlikteliği anafilâksi olarak değerlendirilmelidir. Dolayısıyla çalışmamızın en önemli farkı, anafilâksi seyrinde görülen anjioödemi ya da ürtikere eşlik eden anjioödemi olan olguları

dâhil etmemesi ve sayıca şu zamana kadar çocuk olgularda bildirilen en geniş izole anjioödem serisini oluşturmasıdır.

Son günlerde anjioödem konusunda farkındalık artmıştır. Lin ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada astım dışı bütün allerjik hastalıklar içinde, anjioödem en sık hastane başvurusuna neden olan allerjik hastalık olarak bildirilmiştir. Mathias ve ark.'ı (31) dermatolojik çocuk acil başvurularının %6.6'nın anjioödem nedeniyle olduğunu bildirmiştir. Çok merkezli iki çalışmada ise herediter olmayan anjioödem prevalansı %4.9-7.4 arasında bildirilmiştir (8,19). Biz ise çalışmamızda çocuklarda izole anjioödem sıklığını %1.6 olarak tespit ettik. Sonuçta yaş grubu, çalışılan klinik ve çalışma metoduna göre anjioödem prevalansı değişmekle birlikte tespit ettiğimiz oran diğerleriyle karşılaştırıldığında çok düşük gibi görünmektedir. Ancak çalışmamız, anjioödem prevalansını tespit etmek amacıyla planlanmamıştır. Ayrıca, çalışmamız tek merkezli, kesitsel bir çalışma olup üçüncü basamakta yürütülmüştür. Bu nedenle anjioödemi için kliniğimize yönlendirilen hastalar alınmıştır. Belki de aynı çalışma, çocuk acil kliniğinde yürütülmüş olsaydı daha fazla izole anjioödem olgusu tespit edilebilirdi.

Çalışma grubumuzda hastalarımızın çoğu erkekti (E/K: 2.5:1). Bu Shah ve ark.'nın (29) çalışması ile aynı (2.3:1) idi. Ancak Kulthanan ve ark.'nın (30) çalışmasında ise hastaların üçte ikisi kızdı. Hastalarımızın çoğu literatürle uyumlu olarak yüzde, özellikle göz çevresi ve dudakta anjioödem tariflerken, ekstremiteler ve genital bölgede anjioödem çok daha azdı. Çok daha azında da farklı olarak kulakta ve dilde anjioödem mevcuttu. Ancak hiçbir hastanın antihistaminik ve sistemik kortikosteroid dışında daha invaziv bir tedavi (entübasyon, trakeostomi

gibi) ihtiyacı olmamıştı. Dolayısıyla çocuklarda izole anjioödem, Shah ve ark.'nın (29) sonuçlarındakine benzer şekilde erişkinlere göre daha hafif seyirlidir.

Çalışmamızda hastalarımızın sadece yarısında tetikleyici durum ya da etyoloji tespit edilebilmiştir. Bunlar içinde de en sık tetikleyici enfeksiyonlardır. Ardından sırasıyla allerjik hastalıklar, tiroid otoimmünitesi ve NSAİİ hipersensitivitesi gelmektedir. Hastalarımızın diğer yarısını ise HAÖ dışlandıktan sonra tanı alan idiopatik anjioödem grubu oluşturmuştur.

Çalışmamızda idiopatik anjioödem dışında en sık saptanan enfeksiyöz etyoloji, akut ürtikerde olduğu gibi izole anjioödem tetikleyicisi olabilmektedir (32). Enfeksiyon ve anjioödem beraberliği viral, bakteriyel, paraziter pek çok enfeksiyon ajanı ile bildirilmiştir (12). Yenidoğanlarda parvovirus B19 ilişkili anjioödem, yüz ve dudakta anjioödemle başvuran chlamydia pneumoniae enfeksiyonu (33,34) gibi örnekler söz konusudur. Zingale ve ark.'ı (9) çalışmasında da Helicobacter pylori tespit edilen ve gastroözefageal reflüsü olan iki hastadan birinin anjioödem ve reflüsünün H.piloriye yönelik verilen tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir. Ancak biz çalışmamızda enfeksiyöz etyolojiye yönelik öykü, fizik muayene, sedimentasyon ve tam kan sayımı dışında, geniş bir serolojik ve/veya bakteriyolojik değerlendirme yapmadık. Kaldı ki hastaların üçte ikisinin başvuru sırasında anjioödem düzelmişti. Hastaların kliniğimize başvurularında, anjioödem geliştiği dönemde eşlik eden ateş, burun akıntısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu; akut gastroenterit düşündürecek ishal, kusma gibi semptomlar tarifliyorlarsa, olası diğer nedenleri dışladıktan sonra enfeksiyona bağlı anjioödem tanısı konulmuştur. Hastalarımızdan başvuru sırasında anjioödem olanlarda,

enfeksiyon düşündüren semptom ve/veya bulgular eşlik ediyorsa gerekli serolojik ve/veya bakteriyolojik tetkikleri yapılarak, uygun anti-mikrobiyal tedavi ile anjioödem düzeldiğini görülmüştür. Bu aşamada etyolojiye yönelik en önemli nokta, çocuklarda enfeksiyonların seyri sırasında antipiretik / analjezik olarak parasetamol ve/veya NSAİİ'lerin kullanımı ve bunlara bağlı anjioödem gelişme ihtimalidir. Hasta ve/veya hasta yakınları da enfeksiyon döneminde ortaya çıkan anjioödemini hemen kullandıkları antipiretik / analjezik ya da antibiyotikle ilişkilendirmektedir. İlaç provakasyonu ile ilaçla ilişkili anjioödem dışladığımız hastalarımızın çoğunluğu, nihai tanı olarak enfeksiyona bağlı anjioödem tanısı (14/31) almıştır.

Çalışmamızda allerjik anjioödem (%14), erişkinde olduğu gibi (%16) etyolojide tespit edilebilen en sık ikinci durumdu (9). Hâlbuki hem Kulthanan ve ark.'nın (30) çalışması hem de Shah ve ark.'nın (29) çalışmasında allerjik anjioödem etyolojide ilk sırada yer alırken, en sık etyolojik ajan olarak da gıdalar tanımlanmıştı. Yine her iki çalışmada da hastaların yarısında anjioödeme ürtiker ya da döküntü eşlik ediyordu. Dolayısıyla eğer anjioödeme ürtiker eşlik ediyorsa, sebebin allerjik bir hastalığa bağlı olma ihtimali artmaktadır (4). Çalışmamızda allerjik rinokonjiktivit ve böcek ısırığı gıdalara göre daha sık izole anjioödeme neden olan allerjik nedenlerdir.

Çocuklarda izole anjioödem etyolojisinde, allerjik anjioödemden sonra, tiroid otoimmünitesi ile ilişkilendirdiğimiz grup yer alıyordu. Hem tiroiditi gösterilen hastanın hem de diğerlerinin tiroid hastalığı açısından ne yakınmaları ne de guatrıları vardı. Tiroid otoimmünitesi ve kronik ürtiker ilişkisi erişkinlerde iyi

bilinen bir durumdur (35-37). İlk kez 1983'de bildirildiğinden beri, günümüzde halen özellikle erişkinlerde sıkça araştırılmaktadır (35,36,38). Erişkinlerde kronik ürtikerde tiroid otoimmünitesi %12-57 arasında bildirilirken, çocuklarda bu oran %4'ün altındadır (39).Yarısında anjioödem eşlik ettiği Jirapongsananuruk ve ark.'ın (40) çocuklarda kronik ürtiker çalışmasında ise hastaların hiçbirinde tiroid otoimmünitesi gösterilememiştir. Zaten basılı yayınlar içinde, çalışmamız dışında izole anjioödem ve tiroid otoimmünitesi birlikteliğini değerlendiren bir çocuk çalışması da bulunmamaktadır. Ancak ilk erişkin kronik ürtiker çalışmasında tiroid otoimmünitesi, bizim çalışmamızla benzer oranda (%12.1) tespit edilmişti ve bu erişkin hastaların tamamında anjioödem mevcuttur (35). Missaka ve ark.'ları (41) tarafından 2012'de kronik ürtiker ve tiroid otoimmünitesi birlikteliği varsa anjioödem riskinin 16 kat arttığını gösterilmiştir. Ayrıca kronik ürtikerde tiroid otoimmünitesi gösterilen hastalarda, ürtikerin daha uzun ve ağır seyrettiği de bilinmektedir (37). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde en uzun profilaksi alan hastamızın tiroiditi gösterilmiştir.

Hastalarımızı otoimmün tiroid hastalığı dışında başka bir otoimmün hastalık açısından (sjögren sendromu, sistemik skleroz, lupus eritematozus gibi) tetkik etmedik. Cohen ve ark.'ı (38) yaptığı çalışmada kronik ürtikerli hastalarda 10 yıllık izlemde kontrol grubuna göre otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere tip 1 diyabet, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıkların 17 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu hastaların ne kadarında anjioödem eşlik ettiği belirtilmemiştir. Dolayısıyla aynı durum en azından idiopatik grupta söz konusu olabilir ve bu nedenle bu olguların gelecekte gelişebilecek otoimmün tiroid

hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklar açısından uzun süre izlenmesi uygun olabilir.

Çalışmamızda nedeni bulunan izole anjioödemli çocuk olgularda son sırada NSAİİ hipersensitivitesi yer alıyordu. Günümüze kadar izole anjioödem etyolojisinde farklı ilaçlar bildirilmiştir (1,5). Bunlar içinde en sık NSAİİ'lar ve ACE inhibitörleri rapor edilmiştir. (3,42,43). Çalışma grubumuzda NSAİİ'lar dışında izole anjioödeme sebep olan bir ilaç tespit etmedik. Hâlbuki başvuru sırasında hastalarımızın üçte biri, anjioödemi kullandıkları antipiretik / analjezik ile ilişkilendiriyordu. Çocuklarda NSAİİ ilişkili kutanöz reaksiyonlarla ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, ilk yayınlarda hastanın atopik olup olmasına göre 0.3%-7.8% arasında bildirilmekte iken (44,45), Sanchez- Borges ve ark.'nın (46) çalışmalarında 186 çocuk ve adölesan hastanın 41'inde (%23) kutanöz tipte NSAİİ hipersensitivitesi göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde NSAİİ ilişkili anjioödem tarifleyen hastaların %19.3 de (6/31) gerçek NSAİİ hipersensitivitesini ilaç provakasyon testi ile gösterilmiştir ve bu olguların 4'ünün komorbid allerjik riniti de olduğu belirlenmiştir. Sonuçta çocuklarda izole anjioödem etyolojisinde NSAİİ'lar son sırada yer alıyor olsa da, yüz bölgesinde anjioödem ve atopi birlikteliği çocuklarda NSAİİ hipersensitivitesi için bir ipucu olabilir (46,47).

Günümüzde idiopatik izole anjioödem tanımı çok net değildir ve diğer olası tanılar dışlandıktan sonra idiopatik izole anjioödem tanısı konulur (15). Bizim çalışmamızda da ayrıntılı tetkiklere rağmen hastalarımızın yarısında etyolojiyi tespit edilememiş ve idiopatik anjioödem kabul edilmiştir. Diğer çalışmalarda da

idiopatik anjiyoödem %33.5-%46 arasında çalışmamıza yakın oranlarda bildirilmiştir (9,10,42). İdiopatik anjiyoödem antihistaminige cevaplı, antihistaminige cevapsız ancak traneksamik asit cevaplı ve hem antihistaminik hem de traneksamik asit cevapsız olmak üzere alt tipleri bildirilmektedir (9, 48,49). Bizim çalışmamızda idiopatik anjiyoödem grubumuz içinde hastalarımızın üçte birinde (17/47) antihistaminik profilaksisi gerekli olmuştur. Hepsisi düzenli desloratadin tedavisi ile remisyona girmiştir ve hiçbirinde ileri tedaviye gerek kalmamıştır (20). Yine hastalarımızın hiç birine, erişkin ve çocuk hastalardan oluşan Zingale ve ark.'nın (9) çalışmasında olduğu gibi traneksamik asit başlanması gerekmemiştir. Dolayısıyla çalışmamızdaki idiopatik anjiyoödem tanılı hastaların hepsi histaminerjik anjiyoödem olarak kabul edilmiştir.

İzole anjiyoödem ve aile öyküsü denilince ilk akla gelen hastalık HAÖ olmaktadır. Çalışma grubumuzdaki hastaların neredeyse beşte birinde (17 hasta) ailesinde izole anjiyoödem öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan üçü önerilen tetkikleri yaptırmamış ve izleme devam etmemiştir. Oysaki hastalarımızın hiçbirine HAÖ tip I ya da tip II tanısı konulmamıştır. Bunun yanı sıra hasta grubumuz HAÖ tespit etmek için sayısal olarak yeterli değildir çünkü HAÖ 10.000-50.000 olguda bir görülmektedir (16).

Klasik HAÖ'den daha nadir görülen üçüncü form, C1 inhibitörü normal HAÖ dir. Bu grubun klasik HAÖ den farkı tarama testi olarak kullanılan C4 ile tanıda kullanılan C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonunun normal olmasıdır (16). Dolayısıyla burada kritik nokta bir dışlama tanısı olan idiopatik anjiyoödemle ayırımının iyi yapılmasıdır. C1 inhibitörü normal HAÖ'de hastaların az bir

kısımında Faktör XII geninde mutasyon gösterilmiştir ve bu mutasyonun varlığı hastalığın tanısında esas noktalardan biridir (15). Ancak biz hastanemizde çalışılmadığı için ailesinde de izole anjioödem öyküsü olan idiopatik anjioödem tanısı alan hastalarımızda bu mutasyonu araştıramadık. Diğer taraftan ailede izole anjioödem öyküsü olan hastalarımızda öncelikle bu tanıyı düşünmüyoruz çünkü hastalarımızın tüm anjioödem atakları C1 inhibitörü normal HAÖ den farklı olarak ya tedavisiz ya da terapötik dozda antihistaminikle düzelmiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi alan hastalarda bu ilaca bağlı anjioödem oldukça nadir görülmesine rağmen, ölümcül üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabileceğinden bu konuya yönelik ilgi son yıllarda artmıştır (16, 42). Ancak çalışmamızda erişkin hasta çalışmalarından farklı olarak ACE inhibitörü kullanan olgu bulunmuyordu (9). Buna rağmen, günümüzde ACE inhibitörlerinin çocuklarda çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde kullanılması nedeniyle, ACE inhibitörlerine bağlı anjioödem gelişen çocuk olgular da bildirilmeye başlanmıştır (50,51). Dolayısıyla izole anjioödemle başvuran çocuklarda ilaçlar arasında ACE inhibitörü kullanımı da mutlaka sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak çocuklarda izole anjioödem nadir görülen bir durumdur ve yarısında etyoloji tespit edilemez. Profilaktik antihistaminik tedavisi çok azında gereklidir ve profilaksi kesildikten sonra nüks nadirdir. Dolayısıyla çocuklarda kısa dönem izlemde izole anjioödemın prognozu iyi gözükmeğedir. Uzun süreli profilaksi ihtiyacı olanlarda eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklar araştırılmalıdır. Gelişebilecek otoimmün hastalıklar açısından, idiopatik anjioödem hastalarının uzun dönem izlemi gereklidir.

7. SONUÇLAR

1. Ayaktan hasta kliniğimizde 17 aylık dönemde 5918 hasta görülmüş ve bunlardan 95'i izole anjioödem tanısı almıştır (%1.6). Hastaların 68'ini (%71.6) erkek olgular, 27'sini (%28.4) kız olgular oluşturmuştur.
2. Hastaların 27'sinin (%28.4) kliniğimize başvurusunda anjioödemi varken, diğerlerinin başvuruda anjioödemleri düzelmişti.
3. En sık anjioödem gelişen bölge göz kapakları idi. Elli dokuz hastada ise birden fazla bölgede anjioödem gelişmişti (%62.2).
4. Kırk üç hastada eşlik eden atopik hastalık mevcuttu (%45.3). Hem hastalarda hem de ailelerinde en sık eşlik eden allerjik hastalık allerjik rinitti.
5. Hastalardan 17'sinin ailesinde bir ya da daha fazla kişide izole anjioödem öyküsü mevcuttu (%17.8).
6. Başvuru sırasında, 52 hasta anjioödemi ilişkilendirdiği bir durum tariflerken (%54.7), 43'ü etyoloji ile ilişkili olabilecek bir durum tariflemiyordu (%45.3). Etiyolojide en sık suçlanan ajan ilaçlardı.
7. Seksen üç hastanın anjioödemi antihistaminik ve/veya tek doz sistemik kortikosteroid kullanımı ile düzelmişti (%87.4). Hastaların hiçbirine anjioödemi nedeniyle adrenalın uygulanması gerekmemiş, hiç bir hastanın entübasyon yâ da trakeostomi ihtiyacı olmamıştı.

8. Kırk yedi hastada herhangi bir etyolojik sebep bulunamamış ve idiopatik anjioödem tanısı almıştır (%51). Diğerler etyolojik durumlar enfeksiyon ilişkili anjioödem (%21), allerjik anjioödem (14%), tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem (8%), nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ilişkili anjioödem (6%) olarak sıralanmıştır.

9. Çalışmaya alınan hastalar, ortalama 16 ay (min-maks: 12-30 ay) süreyle izlenmiştir. Sık atak tarifleyen hastalar arasında, idiopatik anjioödemli 17 hastaya (%36.1) ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödemi olan 3 hastaya (%42.8) profilaktik desloratadin tedavisi başlanmıştır. Her iki grup arasında profilaksi başlanması açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

10. Antihistaminikle profilaksi başlanan 20 hastadan 16'sında 3 aylık tedavi sonrası anjioödem nüksü görülmemiştir. İdiopatik anjioödemi olan iki hastaya ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödemi olan bir hastaya 6 ay süreyle, tiroiditi gösterilen bir hastaya da anjioödem kontrolü için 9 ay desloratadin tedavisi verilmesi gerekmiştir.

10. ÖZET

İzole anjioödemle ilgili az sayıda erişkin çalışması vardır ancak şimdiye kadar izole anjioödem sadece çocuk olgularda değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmayla çocuklarda izole anjioödem sıklığı, kliniği, etyolojisi, tedavi ve izleminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Çocuk Allerji Polikliniğine ürtikerin eşlik etmediği izole anjioödem nedeniyle ard arda başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu olgular en az bir yıl süreyle izlenmiştir. Bütün hastalara aynı tanı ve tedavi yaklaşımı uygulanmıştır.

Çalışmamızda çocuklarda izole anjioödem sıklığı %1.6 olarak bulunmuştur. Olguların 45'inde etyolojik durum tespit edilmiştir (%49). Çocuklarda izole anjioödem etyolojik dağılımı, enfeksiyonla ilişkili anjioödem (%21), allerjik anjioödem (14%), tiroid otoimmünitesi ile ilişkili anjioödem (8%), nonsteroid antiinflatuar ilaç ilişkili anjioödem (6%) ve idiopatik anjioödem (%51) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda herediter anjioödem Tip I ve tip II / kazanılmış anjioödem ve anjioödem etyolojisinde yer alan nadir sendromlar tespit edilmemiştir. Hastalar ortanca 16 ay (aralık: 12-30 ay) süreyle izlenmiştir. Sık tekrarlayan anjioödemi olan 20 hastaya antihistaminik profilaksisi başlanmıştır. Bu hastaların tamamında antihistaminik aldığı 3 aylık dönemde anjioödem gelişmemiştir. Ancak antihistaminik kesildikten sonra 4 hastada nüks yaşanmıştır. Bunlardan 3 hastanın tedavisi 6 aya, bir hastanın tedavisi 9 aya uzatılmıştır.

Sonuç olarak çocuklarda izole anjioödem nadir görülen bir durumdur ve yarısında etyoloji tespit edilemez. Herediter olmayan izole anjioödemde kısa dönemde prognoz iyidir ve tek başına antihistaminik tedavisi yeterli olmaktadır.

Anahtar kelimeler: ocuk, izole anjioödem, idiopatik

11. SUMMARY

ETIOLOGY AND CLINICAL COURSE OF ANGIOEDEMA WITHOUT URTICARIA IN CHILDREN

There has been no separate study investigating angioedema without urticaria exclusively in children so far. The purpose of this study was to investigate the frequency, clinical presentation, etiology, management and follow-up of angioedema without urticaria in children.

This study which included all consecutive patients with a history of angioedema without urticaria referred to our clinic between January 2011 and May 2012. A standart diagnostic and therapeutic algorithm was applied to all patients.

The frequency of angioedema without urticaria was found 1.6% during the study period. An etiological factor could be found in only 45 patients (49%). The causes of angioedema without urticaria were infection (21%), allergy (14%), thyroid autoimmunity related (8%) and nonsteroid anti-inflammatory drug hypersensitivity (6%), idiopathic (51%), respectively. There was no hereditary type I, II or acquired type of angioedema or rare syndromes associated with angioedema without urticaria . The median follow-up was 16 months (range: 12-30 months). Antihistamine prophylaxis was initiated at therapeutic doses in 20 patients with frequently recurrent angioedema. These patients responded to antihistamine prophylaxis for 3 months. Four patients relapsed after cessation of prophylaxis at the end of three months. Antihistamine prophylaxis was prolonged to 6 months in three patients and to 9 months in one patient.

In conclusion, angioedema without urticaria in children is a rare condition and no etiology can be identified in half of them. Antihistamine treatment alone is sufficient and prognosis is good in recurrent non hereditary cases in the short term follow up period.

Key words: Angioedema, children, idiopathic

12. KAYNAKLAR

1. Grigoriadou S, Longhurst HJ. An approach to the patient with angio-oedema. Clin Exp Immunol. 2009; 155: 367-77.
2. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy. 2007;37(5):631-50.
3. Lin RY, Shah SN. Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101: 185-92
4. Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema-assessment and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012; 132: 2391-5.
5. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 14: 170-5.
6. Bernstein JA. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. Allergy Asthma Proc. 2011; 32: 408-12.
7. Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, Hide M. National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan. Arerugi. 2011; 60: 26-32.
8. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. Acta Derm Venereol. 2012; 92: 475-9.

9. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*. 2006; 175: 1065-70.
10. Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol, Rhinol, Laryngol* 2010; 119: 836-41.
11. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):373-88.
12. Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34(2):250-9.
13. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(1):11-6
14. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):603-13.
15. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012 ;33 Suppl 1:S145-56.
16. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting

enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1491-3.

17. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):395-402.

18. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129-34.

19. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol.* 2011;38(4):310-20.

20. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(4):739-51.

21. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(5):571-86.

22. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(3):311-7.

23. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(§) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy.* 2011 ;66(7):818-29.

24. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32.
25. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol*. 2009;145(3):271-85.
26. Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology*. 1998;197(4):321-5.
27. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(7):571-80.
28. Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents--a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1339-48.
29. Shah UK, Jacobs IN. Pediatric Angioedema. Ten Years' Experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125:791-95.
30. Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkool K, Jongjarearnprasert K. Angioedema: clinical and etiological aspects. *Clin Dev Immunol*. 2007;26438:1-6.

31. Mathias RC, Jayaseelan E, Augustine M. Spectrum of pediatric dermatological emergencies at a tertiary care hospital in India: a descriptive study. *Int J Dermatol*. 2013;52(1):27-31.
32. Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):485-90.
33. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K, et al. .Angio-oedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection.*Br J Dermatol*. 2000;143(2):428-30.
34. Uysal P, Karaman M, Karaman O, Tuncel T, Fırıncı F, Ayyıldız ZA, et al. Chlamydia pneumoniae infection presenting with angioedema in an adolescent. *Pediatr Int*. 2012;54(4):571-2.
35. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119(8):636-40.
36. Magen E, Mishal J. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 2012;51(1):94-7.
37. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997;36(3):187-90.
38. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.

39. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224-30.
40. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(3):508-14. 2009.
41. Missaka RF, Penatti HC, Silvaes MR, Nogueira CR, Mazeto GM. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(5):294-8.
42. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int*. 2012;61(4):545-57.
43. Leeyaphan C, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Drug-induced angioedema without urticaria: prevalence and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 ;24(6):685-91.
44. Settupane RA, Constantine HP, Settupane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy*. 1980;35(2):149-54.

45. Ibero M, Eseverri JL, Barroso C, Botey J. Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food intolerance and/or hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol.* 1982;10(4):263-8.
46. Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(4):376-80.
47. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10(5):277-9.
48. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med.* 1999;106(6):650-4
49. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):15.
50. El Koraichi A, Tadili J, Benjelloun MY, Benafitou R, El Kharraz H, Lahlou J, et al. Enapranil-induced angioedema in a 2-year-old infant: case report. *Cardiovasc Toxicol.* 2011;11(4):382-4.
51. Hom KA, Hirsch R, Elluru RG. Antihypertensive drug-induced angioedema causing upper airway obstruction in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(1):14-9.

10. EK-1

Adı soyadı: Başvuru yaşı: Başvuru tarihi:
Tarih: Cinsiyeti: ☐E ☐K Dosya No: Tel.No:

1. Başvuru sırasında anjioödem ☐Var ☐Yok

2. Anjioödem yeri ve/veya yerleri:

☐Göz kapakları ☐Dudak ☐Eller ☐Skrotum ☐Diğer

3. Kaç kez oldu? ☐İlk kez ☐2.kez ☐3.kez ☐3den fazla

4. Başlangıcı nasıl? ☐ani ☐yavaş

5. Anjioödemle birlikte anafilaksi düşündüren bulgu var mı?

☐var ☐yok

6. Anafilaksi düşündüren bulgu varsa belirtiniz.....

7. Anjioödemle birlikte başka semptom varmı?

☐var (karın ağrısı, ishal, kusma, ses kısıklığı) ☐yok

8. Anjioödem öncesinde döküntü var mı?

☐Evet (Kaşıntılı Kaşıntısız) ☐Hayır

9. Anjioödeme eşlik eden

☐karın ağrısı ☐ses kısıklığı ☐ishal ☐kusma var mı?

10. Ailede benzer şikayet varsa, kimde var?.....

11. Tekrarlıyorsa ne sıklıkta oluyor?

☐neredeyse her gün ☐haftada bir ☐2haftada bir ☐ayda bir

☐3 ayda bir ☐yılda bir ☐yılda 1 den seyrek

12. Sebebi ne olabilir?

a. Böcek sırtığı, diş çekimi, minör travma ilişkili mi?

b. İlaç ilişkili olabilir mi?(NSAİİ, ACE inh. Antibiyotik, latex, diğer.....)

c. Gıda ilişkili olabilir mi? Belirtiniz.....

d. Enfeksiyon seyri sırasında mı ortaya çıktı?

e. Allerjik konjiktivit nedeniyle kaşımaya bağlı göz kapağında anjioödem mi?

f. Altta yatan bir hastalık nedeniyle mi? (Kollojen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalık, otoimmün tiroid hastalığı, diğer.....)

13. Hastanın özgeçmişinde allerjik hastalık ve/veya hastalıklar var mı? ☐var ☐yok

☐Astım ☐allerjik rinit/rinokonjiktivit ☐atopik egzema

☐ilaç allerjisi ☐gıda allerjisi ☐kronik ürtiker ☐akut rekürren ürtiker

14. Hastanın allerjen duyarlılığı var mı ?

☐var ☐yok

15. Hastanın atopisi varsa belirtiniz.....

16. Hastanın ailesinde(anne-baba-kardeşler) allerjik hastalık ve/veya hastalıklar var mı?

☐Var ☐Yok

17. Ailede allerjik hastalık varsa belirtiniz.....

18. Tedavide ne verildi?

☐antihistaminik ☐adrenalin ☐steroid ☐kendiliğinden düzeldi ☐diğer

19. Ne kadar sürede düzeldi?

☐3-4saat ☐12saat ☐24saat ☐1 günden daha uzun(.....)

20. İzole anjioödeme yönelik rutin laboratuvar tetkiklerinde anormallik varmı?

☐var ☐yok

21. Rutin laboratuvar testlerinde anormallik varsa belirtiniz.....

22. İlaç ve/veya gıda allerjisi düşünülüyorsa testleri yapılmış mı?

☐ilaç ile deri testi-ilaçla provakasyon testi

☐gıda ile deri testi- gıda ile provakasyon testi

☐sonuç.....

22. Hastanın öykü, fizik muayene ve rutin tetkikleri sonucunda tespit edilen anjioödem neye bağlı?