

Çocukluk Çağında Poliarteritis Nodoza: Olgu Sunumu

Polyarteritis Nodosa in Childhood: Case Report

Orhan D. Kara*

Önder Yavaşcan**

Neslihan Edeer***

Hakan Erdoğan**

Esra Arun Özer**

Nejat Aksu**

* SSK Ege Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İzmir

** SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Poliarteritis nodoza (PAN) akut başlangıçlı, küçük ve orta çaplı arterlerin transmural fibrinoid nekrozu ile karakterli, sıklıkla deri, eklem, periferik sinirler, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu ile giden sistemik bir vaskülitir. Genelde genç erişkin erkeklerde görülmekle birlikte çocukluk çağında da görülebilmektedir. Bu yazıda alt ekstremitelerde döküntü, miyalji, karın ağrısı ve baş ağrısı yakınmaları ile başvuran ve malign hipertansiyon saptanan 14.5 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Poliarteritis nodoza tanısı renal anjiyografi ile konan ve steroid (intravenöz pulse metil prednizolon, 1 gr/ gün 3 gün; PO prednizolon 60 mg/ gün 30 gün; 60 mg/ gün aşırı 60 gün) ve siklofosfamid (2.5 mg/kg/ gün, PO, 10 hafta) ile tedavi edilen hasta 8 aydır sorunsuz izlenmektedir. Bu olgu eşliğinde çocukluk yaş grubunda nadir görülen PAN'da klinik, tanısal yaklaşım ve tedavi prensipleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Poliarteritis nodoza, hipertansiyon, çocuk

SUMMARY

Polyarteritis nodosa (PAN) is a transmural fibrinoid necrotizing arteritis of small and medium-sized vessels characterized by kidney, skin, joint and peripheral nervous and gastrointestinal system involvement. This disease is rarely seen in childhood. We herein report a 14.5-year-old boy presented with skin lesions, myalgia, headache, abdominal pain and malignant hypertension. Polyarteritis nodosa was diagnosed by renal angiography. The treatment was as follows: Corticosteroid (intravenous pulse metil prednisolone, 1 gr/ day 3 day; PO prednisolone 60 mg/ day 30 days; prednisolone 60 mg/ every other day 60 days) and cyclophosphamide (2.5 mg/ kg/ day, PO, 10 weeks). The patient was treated successfully by this regime and has been followed with no complains for eight months. We reviewed the clinical features, differential diagnosis and therapeutic approachment of PAN.

Key Words: Polyarteritis nodosa, hypertension, childhood

Başvuru tarihi: 01.07.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(3):189-194

Vaskülit, çoğu kez nekrozun eşlik ettiği damar duvarı yangısı olarak tanımlanmaktadır (1). Vaskülitlerin sınıflaması ile ilgili son gelişme 1994 yılında yapılan "Chapel Hill Consensus Conference" (CHCC)'da varılan sonuçlardır (2). Bu sonuçlara göre vaskülitler büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri olarak sınıflandırılmış olup, ilk defa 1866 yılında Kussmaul ve Maier tarafından tanımlanan poliarteritis nodoza (PAN), küçük ve orta çaplı arterlerde fibrinoid nekrozla karakterli sistemik bir vaskülit olarak tanımlanmıştır (1-3).

Poliarteritis nodoza çocukluk çağında nadir görülmekte olup, insidansının 2/1.000.000, prevalansının ise 6.3/1.000.000 olduğu bildirilmektedir (1,4). Genellikle her iki cinsite eşit oranda görülmektedir. Sistemik bir vaskülit sendromu olan PAN, en çok deri, eklem, kas, periferik sinirler, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu ile seyretmektedir (1).

Bu yazıda alt ekstremitelerde döküntü, miyalji, baş ağrısı ve karın ağrısı yakınmaları ile başvuran ve malign hipertansiyon saptanan 14.5 yaşında bir erkek olgu sunulmuş olup, nadir görülen bu hastalıkta klinik bulgular, tanısal yaklaşım ve tedavi prensipleri gözden geçirilmiştir.

OLGU

R.E., 14.5 yaşında, erkek (Hasta No:64953). Başvurusundan 4 gün önce ayak bileklerinde başlayan ve gluteal bölgeye ilerleyen döküntülerinin ardından karın ağrısı ve baş ağrısı yakınması nedeniyle başvurduğu merkezde kan basıncı yüksekliği (210/160 mmHg) saptanması üzerine sevkle tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Öz geçmişinde primer enürezis nokturna, soy geçmişinde ise dedesinde koroner arter hastalığı dışında bir özellik belirtilmedi.

Fizik bakıda; genel durumu iyi ve huzursuz olup ağırlık: 66 kg (90-97p), boy: 184 cm (>97p), kardiyak nabız: 88/dk, solunum sayısı: 22/dk, kan basıncı 180/130 mmHg (>95 p/>95 p) vücut ısı 37°C saptandı. Dört ekstremitte kan basıncı arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayak bileklerinde yoğunlaşan ve kalçalara kada uzanan, üzeri basmakla solmayan, deriden kabarık olmayan, kaşıntısız 3-8 mm boyutlarında kırmızı-mor renkli vaskülitik döküntüleri mevcut olan hastanın diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi (Resim 1).

Laboratuvarında; BKH: 16.900/mm³, KKH: 4.9x10⁶/mm³, Hb: 14.5 g/dl, Htc: %41, MCV: 83 fl, Tr: 270.000/mm³ olup periferik

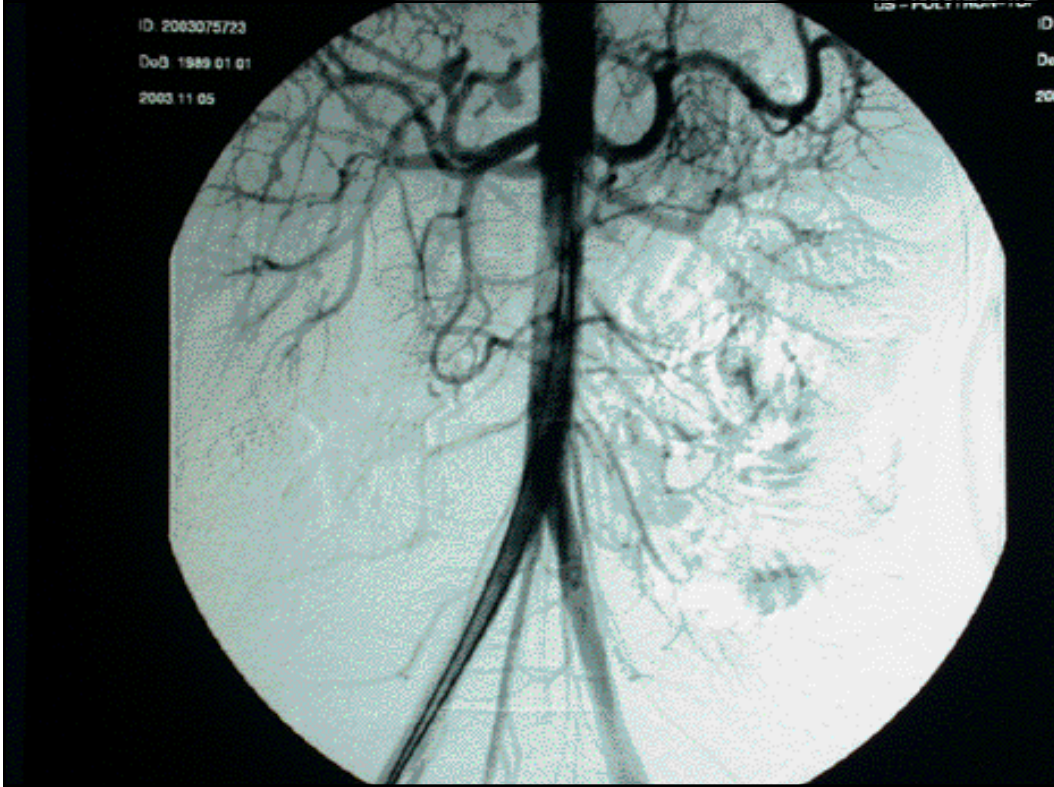


Resim 1. Başvurudaki purpurik döküntüler.

yaymada eritrositler normokrom normositer, trombositler yeterli idi. Atipik hücreye rastlanmadı. Rutin idrar tetkiki olağan olarak değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 35 mm/saat, CRP: 5.2 g/dl, üre: 26 mg/dl, kreatinin: 0.8 mg/dl, total protein: 7.8 g/dl, albümin: 4.1 g/dl, C₃: 156 mg/dl, GFR: 126 ml/dk/1.73 m², fibrinojen: 705 mg/dl olarak bulundu. Serum elektrolitleri, kanama yatkınlığı testleri ve karaciğer fonksiyon testleri ise normal sınırlarda saptandı.

Öykü, fizik bakı ve laboratuvar bulguları ile çocukluk çağı vaskülit sendromlarının ayırıcı tanısına gidilen olguya hipertansiyonuna yönelik kaptopril (1 mg/kg/G, PO) ve nifedipin (1 mg/kg/G, PO) tedavisi düzenlendi. Böbrek fonksiyon testleri, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi bulguları ile göz dibi bakışı normal olan hastanın renal doppler US'da böbreklerin anatomik yapısı normal olup, bilateral renal arterlerde daralma bulguları [rezistif indeks (Rİ): sağ: 0.46, sol: 0.44, bilateral intra renal arter-

lerde erken sistolik pulsasyon (ESP) varlığı] saptandı. Bunun üzerine almakta olduğu kaptopril kesilerek yerine propranolol (2 mg/kg/G) başlandı. Ancak ikili antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonuna hakim olunamadığı için yatışının üçüncü gününden itibaren Na nitropruside 1.5 µg/kg/dk - 3 µg/kg/dk İV dozlarında onyedü gün süreyle tedaviye eklendi. Renal doppler US'da saptanan bulgular nedeniyle yapılan renal anjiyografide mezenterik arter ağacının büyük kısmında ve sol hepatik ile gastroduodenal arterlerde poliarteritis nodoza için tipik anevrizmalar görüldü. Bilateral ana renal arter konturları düzgün ve lümenleri açık olmakla birlikte küçük çaplı renal arterlerin tamamına yakınında vaskülitik tutuluş ile uyumlu kontur düzensizlikleri saptandı (Resim 2). Yapılan cilt ve kas biyopsilerinde ise damar duvarında polimorfonükleer ve mononükleer lökosit infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz ile endotel hücrelerinde şişme ve nötrofillerin çekirdeklerinin parçalanmasının (lökoklasis) eşlik ettiği lökositoklastik vaskülit bulguları saptandı.



Resim 2. Renal arteriyografi: mezenterik, sol hepatik ve gastroduodenal arterlerde anevrizmalar; küçük çaplı renal arterlerde kontur düzensizlikleri.

HBsAg ile birlikte tüm viral ve bakteriyolojik tetkikleri, anti-nötrofilik stoplazmik antikorlar (c-ANCA, p-ANCA), antinükleer antikor (ANA), double-stranded DNA (dsDNA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (LKM) ve anti düz kas antikor (ASMA) değerleri (-) bulundu. Bunun üzerine hepatik, renal, mezenterik ve gastroduodenal arterlerin tutuluşunun ön planda olduğu PAN olarak kabul edilen hastaya steroid (IV pulse metil prednizolon 1 gr/gün, 3 gün; PO prednizolon 60 mg/gün, 1 ay; 60 mg/gün aşırı, 2 ay) ve siklofosfamid (2.5 mg/kg/gün, PO, 10 hafta) tedavisi planlandı. Bu tedavinin ikinci gününden itibaren kan basıncı değerlerinde düşme saptanması üzerine Na nitroprusside ve nifedipin azaltılarak 1 hafta içinde kesildi. Karın ve kas ağrıları tedavinin ikinci gününden itibaren azalarak onuncu günde, döküntüleri ise dördüncü gününden itibaren azalarak on beşinci günde kayboldu. Genel durumu iyi olan, yakınması olmayan hasta yatışının yirmidördüncü günü evine verildi. Altı aydır çocuk nefroloji polikliniği tarafından sorunsuz olarak izlenmekte olan olgu halen 0.5 mg/günaşırı oral prednizolon tedavisi almaktadır.

TARTIŞMA

Poliarteritis nodoza küçük ve orta çaplı arterlerde fibrinoid nekrozla karakterize sistemik bir vaskülitolaraktan tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde enfeksiyöz ve non enfeksiyöz çok sayıda ajan suçlanmakla birlikte bunlar arasında streptokoklar, HIV, ekinokoklar, CMV, EBV, Hepatit A, parvovirüs ve bazı ilaçlar özellikle sorumlu tutulmaktadır (1,3,5). Bununla birlikte, olguların çok küçük bir bölümünde etiyolojik faktör saptanabilmektedir. Hastamızda da tüm viral seroloji ve diğer enfeksiyon hastalıkları ile ilgili testler negatif saptanmış olup, herhangi bir ilaç kullanım öyküsü ise alınamamıştır.

Amerikan Romatoloji Derneği tarafından geliştirilen PAN tanı kriterlerine göre başlıca klinik bulgularının kilo kaybı, livedo retikülaris, travma olmaksızın testiküler ağrı, miyalji, nöropati, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, HBsAg pozitifliği, arteriyografide anormal bulgular ve karakteristik

biyopsi bulguları olduğu bildirilmektedir. Bunlardan üçü tanı için yeterli olup, üç veya daha fazla kriterin varlığında ise sensitivitenin %82.2 spesifitenin ise %86.6 olduğu belirtilmektedir (6-8). Hastamızda kan basıncı yüksekliği, alt ekstremitelerde kas ağrısı ve duyarlılık ile birlikte tipik deri döküntüleri nedeniyle PAN'da şüphelenilmiş olup, arteriyografi ile tanı doğrulanmıştır. Tanı kriterleri arasında yer alan testiküler tutulum, nöropati, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve HBsAg pozitifliği ise hastamızda gözlenmemiştir. Ülkemizde yayınlanan en büyük seri Bakkaloğlu ve ark. (9)'na ait olup, araştırmacılar 10 yıllık PAN deneyimlerinde bizim hastamızda saptamadığımız nörolojik tutulumu %33 oranında saptarken, hiçbir hastada testiküler tutulum ve böbrek yetmezliği görmemişlerdir. Ayrıca HBsAg tüm hastalarda negatif olup, olguların %80'inde kas ağrısı, %53'ünde derilezyonları, %53'ünde hipertansiyon, %46'sında eklem bulguları, %13'ünde ise sindirim sistemi bulguları görüldüğünü bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi klinik başvuruda son derece heterojen özellikler gösterebilen PAN, ayrıncı tanıda zorlukların yaşanabildiği sistemik bir vaskülitir.

Poliarteritis nodoza özgü laboratuvar değişikliklerinin olmaması tanıda zorluklara neden olmaktadır. Lökositoz, hafif anemi, trombositoz, ESH ve CRP düzeyinde artma ile serum albumin düzeyinde düşme hastalığa özgü olmayan başlıca laboratuvar bulgularıdır (7). Nitekim hastamızda lökositoz, ESH ve CRP ile fibrinojen düzeylerinde artma saptanmış olup, anemi ve hypoalbuminemi tespit edilmemiştir. Poliarteritis nodoza ile HBsAg birlikteliği erişkinde %10-60, çocukluk yaş grubunda ise %5 oranında bildirilmektedir (1,10,11). Hastamızda ise HBsAg negatif bulunmuştur.

Günümüzde antinötrofil sitoplazmik antikorları (ANCA) gösterilmesi ile vaskülit patogenezinde önemli gelişmeler sağlanmış olup, bu gelişmelerin ışığında PAN orta çaplı arterlerin tutulumu ile karakterli klasik PAN ve küçük çaplı arterlerin tutulumunun ön planda olduğu mikroskopik PAN (MPA) olarak iki grupta değerlendirilmektedir (2,6-15). Ayrıca, ayrıncı tanıda ANCA ile ilişkili vaskülitlerin de düşünülmesi gerektiği

belirlenmektedir (16). Son yıllarda, glomerülo-nefrit ve/veya pulmoner hemorajiler varlığında öncelikle MPA tanısının akla gelmesi gerektiği bildirilmektedir. Klasik PAN ile MPA'yı birbirinden kesin olarak ayırmak mümkün olmamakla birlikte, MPA'da miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA pozitifliğinin tanıda önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (17). Ayrıca, MPO-ANCA titresinin serolojik belirleyici olmanın yanında hastaların tanı ve izleminde çok duyarlı ve özgün bir test olduğu da bildirilmektedir (18,19). Buna rağmen, ANCA pozitifliğinin halen sistemik vaskülitlerin kesin ayırıcı tanısında kullanılabilecek düzeyde özgü olmadığı da tartışılmaktadır (1,2,8,16). Hastalığın daha ileri yaşlarda görülmesi ve hastamızda nefritik sendrom ya da pulmoner hemorajiye ait hiçbir kanıtın bulunmaması, anjiyografide anevrizmaların saptanması ve ANCA negatifliği bizi MPA tanısından uzaklaştırmıştır. Hastamızda üst ve alt solunum yollarında kronik inflamasyonu düşündürecek öykünün olmaması, cilt ve kas biyopsisinde granümatöz lezyonlarının bulunmaması ve ANCA negatifliği ile de WG tanısından da uzaklaşmıştır (1,2,8). Yaş grubu olarak %90'ı 2 yaş ve altında görülen Kawasaki Hastalığı (KH) orta çaplı damarların vaskülitleri içinde yer almaktadır. Ancak olgumuzda mukozal membran ve koroner arter tutulumunun olmaması yanında yaşının büyük olması nedeniyle de KH tanısından da uzaklaşmıştır.

Renal anjiyografide PAN'ı destekleyen bulgular sakküler anevrizmalar, vasküler dilatasyon, düz uzun segment arteriyel stenoz, ince oklüzyonlar, trombozlar ve çok sayıda parankim içi mikro anevrizmalardır. Doppler US'da ise arteriyel daralma ve dilatasyonların görülebileceği ifade edilmektedir (20). Hastamızda doppler US'da interlobüler arter RI değerlerinde bilateral azalma saptanması nedeniyle renal arter stenozundan şüphelenilmiş olup, yapılan renal anjiyografide hepatik, renal, mezenterik ve gastroduodenal arterlerde tipik anevrizmalar izlenmesi üzerine PAN tanısı doğrulanmıştır. Hastalığın tanısında renal biyopsinin anevrizma rüptürü riski açısından arteriyografi sonrası değerlendirilmesi gerektiği ve karakteristik anevrizmaların

gösterilmesinin PAN tanısı açısından yeterli olduğu belirtilmektedir (21,22). Biz de renal arteriyografide tipik anevrizmalarını saptadığımız için olası riskleri dikkate alarak tanı için böbrek biyopsisi yapmayı düşünmedik.

Poliarteritis nodoza acil ve yoğun bir şekilde tedavi uygulanması gereken sistemik bir vaskülit olup, günümüzde siklofosamid ve prednizolon en çok kullanılan ajanlar olarak dikkat çekmektedir (2,8,23-25). Hastada kötü prognostik faktörlerin varlığı [five-factor score (FFS): Böbrek yetmezliği (kreatinin >1.5 mg/dl), proteinüri (>1gr/G), kardiyomiyopati, GİS tutulumu, SSS tutulumu] tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Eğer hastada kötü prognostik faktörler yoksa (FFS=0) tek başına prednizolonun yeterli olabileceği belirtilmektedir. Ancak steroid tedavisine rağmen relaps oluyorsa veya hastalık aktivitesi devam ediyorsa siklofosamidin ikinci seçenek olarak ilave edilmesi gerektiği üzerinde durulmaktadır (2,8,24,25). Hastamızda tedavi öncesi kreatinin değerinin 1.5-1.7 mg/dl düzeylerinde olması nedeniyle steroid (pulse metil prednizolon 1 gr/gün, 3 gün. İV; PO prednizolon 60 mg/gün, 1 ay; 60 mg/günaşırı, 2 ay) ve siklofosamid (2.5 mg/kg/gün, PO, 10 hafta) tedavisi uygulanmıştır. Antihipertansif tedavi ve diğer destek tedavileri ile intravenöz immunglobulin ve plazma değişiminin etkinlikleri tam olarak kanıtlanamamakla birlikte, özellikle tedaviye yanıtız veya enfeksiyona sekonder hastalarda uygulanması önerilen diğer alternatif tedavi yöntemleri olarak bildirilmektedir (24).

Poliarteritis nodoza'da prognoz genellikle kötü olup, tedaviye rağmen mortalite oranının %20-30 düzeyinde olduğu belirtilmektedir. En sık ölüm nedenleri ise gastrointestinal sistemde kanama ve perforasyon ile kalp yetmezliği ve enfeksiyonlardır. Hastanın prognozunun belirlenmesinde FFS önemli olduğu ve FFS=0 ise 5 yıllık mortalitenin %12'den daha az, 1 ise %25, 2 ise bu oranın %46 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (25,26). Hastamızda FFS 1 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; PAN çocukluk çağına nadir görülen, tanıda güçlüklerin yaşanabileceği, tanısı

konuğunda acil ve yoğun tedavi uygulanması gereken, mortalite oranı yüksek bir hastalık olup, özellikle karın ağrısı, kan basıncı yüksekliği ve deri döküntüleriyle gelen hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sistemik bir vaskülitir.

KAYNAKLAR

1. Tinaztepe K, Güçer Ş. Vaskülitler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;16:133-51.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Fries JF, Hunder GG, Bloch DA. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
3. Özen S. Poliarteritis nodosa. In: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, eds. *Pediatric Gelişmeler*. Ankara: SinemOfset;1999;849-53.
4. Farid-Moayer M. Microscopic Polyangiitis: www.eMedicine.com.
5. Guillevin L. Treatment of classic polyarteritis nodosa in 1999. *NephrolDialTransplant* 1999; 14:2077-79.
6. Watts RA, Jolliffe VA, Carruthers DM, Lockwood M, Scott DG. Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1208-12.
7. Muthukumar V. Polyarteritis Nodosa: www.eMedicine.com.
8. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Savage CO, Harper L, Adu D. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-93.
9. Bakkaloglu A, Ozen S, Baskin E, Besbas N, Gur Guven A, Kasapçopur O, Tinaztepe K. The significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa. *Arch Dis Child* 2001;85:427-30.
10. Godeau P, Guillevin L, Bletry O, Wechsler B. Periarteritis nodosa associated with hepatitis B virus. 42 cases. *Nouv Presse Med* 1981;10:1289-92.
11. Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, Neuen-Jacob E, Haussinger D. Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine. *J Hepatol* 2003;33:667-83.
12. Savage OS, Lockwood CM. Antineutrophil antibodies in vasculitis. *Adv Nephrol* 1990;19:225-36.
13. Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody - A useful serological marker for vasculitis. *J Clin Immunol* 1991;11:161-74.
14. Cuttica RJ. Vasculitis in children: a diagnostic challenge. *Curr Probl Pediatr* 1997;27:197-04.
15. Dillon MJ. Childhood vasculitis. *Lupus* 1998;7:259-65.
16. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1403-11.
17. Guillevin L, Lhote F, Brauner M, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and abnormal angiograms in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the diagnosis of microscopic polyangiitis. *Ann Med Interne* 1995;146:548-50.
18. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T. A case of microscopic polyarteritis nodosa associated with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992;34:731-8.
19. Robinson AJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and the systemic necrotizing vasculitides. *NephrolDialTransplant* 1994;9:119-26.
20. Brogan PA, Davies R, Gordon I, Dillon HJ. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol* 2002;17:277-83.
21. Tekin N, Kural N, Kaya T. Diagnostic value of renal arteriography in polyarteritis nodosa. *Turk J Pediatr* 1996;38:101-5.
22. Dizarn JJ, Boulet CP, Convard JP, Bonnin A, Ledoux-Lebard G. Arteriography in polyarteritis nodosa. *J RadiolElectrolMedNucl* 1976;57:505-9.
23. Besbas N, Ozen S, Saatci U, Topaloglu R, Tinaztepe K, Bakkaloglu A. Renal involvement in polyarteritis nodosa: evaluation of 26 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:325-7.
24. Langford CA. Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2001;44:508-12.
25. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. 1996;75:17-28.
26. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992;93:675-82.

Yazışma adresi:

Uz. Dr. Orhan Deniz KARA
SSK Ege Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim
Hastanesi, Yenışehir, İzmir
Tel : 0 232 369 08 64
Faks : 0 232 433 07 56
GSM : 0 532 589 85 96
e-mail: orhandenizkara@hotmail.com