

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HENOCH SCHÖNLEİN PURPURA TANISI ALMIŞ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES BİYOMARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadir SÖYLEMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fatih TEMİZ

KAHRAMANMARAŞ–2015

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HENOCH SCHÖNLEİN PURPURA TANISI ALMIŞ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES BİYOMARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadir SÖYLEMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatih TEMİZ

KAHRAMANMARAŞ-2015

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ




Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Kadir SÖYLEMEZ tarafından hazırlanan "Henoch Schönlein Pururası Tanısı Almış Hastalarda Oksidatif Stres Biyomarkırlarının Değerlendirilmesi " adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Fatih TEMİZ

~~Danışman~~

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 30/06/2015 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Fatih TEMİZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Engin MELEK	Çukurova Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 30/06 / 2015

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN
Dekan Vekili

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanması sırasında verdiği fikirleri ile tezime ışık tutan sevgili hocam Sayın Doç.Dr. Fatih TEMİZ'e,

Berber çalıştığımız dönem içerisinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim bu uzun ve zorlu süreçte desteğini her zaman yanımda hissettiğim güler yüzünü hiç esirgemeyen anabilim dalı başkanımız kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum hoşgörüsü, çalışkanlığıyla örnek aldığım, her zaman farklı açıdan bakabilmemizi sağlayan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Şeref OLGAR'a

Eğitimim boyunca, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her şeyin üstünde tutan hocalarım Prof. Dr.Cengiz DİLBER, Doç. Dr. Ekrem GÜLER, Doç. Dr. Tevfik DEMİR, Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ, Doç.Dr. Alpaslan TONBUL, Yrd. Doç. Dr Sadık YURTTUTAN, Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇETİNKAYA, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS'a,

Tezim konusunda bana ışık tutan ve hiçbir yardımı esirgemeyen, asistanlığı sırasında da kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum ve çalışkanlığı ile örnek aldığım kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN'a,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımcı olan engin bilgi ve tecrübesinden yararlandığım yol gösterici değerli hocam, Doç.Dr. Ergül Belge KURUTAŞ'a ve Biyokimya Anabilim Dalı asistanı Erkan ÖNER'e,

İhtisas sürem boyunca beraber çalıştığım ve bilgilerinden istifade ettiğim değerli uzman abla ve abilerim Dr. Ahmet KÖSE, Dr. Yöntem YAMAN, Dr. Fuheda HÜDAYIOĞLU, Dr. Özlem GÜL, Dr. Olcay GÜNGÖR, Dr. Ahmet Kağan ÖZKAYA'ya,

Asistanlık eğitimi aldığım süre boyunca aynı ortamı paylaştığım, zorlu geçen nöbetlerde beraber sabahladığım sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Ayşe Benlidayı YILMAZ, Uzm. Dr. Esen İSPIROĞLU, Uzm. Dr. Adem SAYDAM, Uzm. Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ, Uzm. Dr. Esra BEBEK, Uzm. Dr. Emre ÖZDAMAR,

Uzm.Dr. Tuba SEFEROĞLU, Uzm.Dr. Oya Kireker KÖYLÜ, Dr. Nihal KARABEL, Dr. Yalçın GÖKSUGÜR, Dr. Fatih KARAOKUR, Dr. Ali Rıza NAMLI, Dr. Elif ARIK, Dr. Derya CEVİZLİ, Dr. Burcu CANTAY, Dr. Kübra İRDAY, Dr. Zehra KILIÇ, Dr. Pınar KESİK, Dr. Tuğba LEBLEBİCİ, Dr. Büşra SEĞMEN, Dr. Mahmut CESUR, Dr. Hatice ÇEVİRİCİ, Dr. Eda ÖZATA, Dr. Gökhan ÖZEL, Dr. Mustafa ÖZARSLAN'a,

İhtisas eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde maddi manevi desteklerini ve dualarını benden esirgemeyen emeklerine minnet duyduğum babam Seydi SÖYLEMEZ, annem Güllüshan SÖYLEMEZ, kardeşim Hüseyin SÖYLEMEZ ve kardeşim Fatma ÖKSÜZ'e,

Hayatıma girdiği günden beri desteğini benden esirgemeyen, bu zorlu süreçte beni anlayışla karşılayan sevgisini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım Ebru SÖYLEMEZ'e sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kadir SÖYLEMEZ

Haziran 2015

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURA TANISI ALMIŞ HASTALARDA OKSİDATİF STRES BİYOMARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Kadir SÖYLEMEZ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Haziran-2015

ÖZET

Henoch-Schölein Purpurası (HSP), sistemik, vaskülitik sendromdur, non-trombositopenik purpura, artrit/artralji, abdominal ağrı ve glomerulonefrit ile karakterizedir. HSP patogenezi net bir şekilde açıklanamamıştır. Oksidatif hasar birçok olayın patogeneziinde yer alır. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun HSP patogeneziindeki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, HSP’de oksidatif stres değışiklerinin incelenmesi amaçlanmış ve oksidatif stres parametrelerinden Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Malondialdehit (MDA) çalışılarak HSP’de oksidatif stresin rolü araştırılmıştır.

Çalışmaya 23 HSP’li hasta (13 erkek, 10 kız) ve 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. Olguların yaş ortalaması $8,21\pm 3,78$ idi. Olgularda hastalığın başlangıç mevsimi, ilk şikâyetleri, izlemdaki sistem tutulumu, laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, SOD, CAT, MDA değerleri sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Hastalığın sonbahar ve ilkbahar aylarında hastalığın sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Olguların %56,5’inde ilk şikâyet döküntüydü. Hastaların sistem tutulumlarına bakıldığında sırasıyla olguların tümünde palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumu %56,5, gastrointestinal sistem tutulumu %30,4, böbrek tutulumu %17,4 tespit edildi. Lökositoz %47,8, %60,9 olguda trombositoz, %52,2 CRP değeri 5 mg/dl üzerinde ve 2 (%8,7) olguda sedimentasyon hızı değeri 20 mm/saat üzerinde bulundu.

MDA değerleri hasta grubunda ortalama $2,95\pm 0,71$ nmol/mgprt bulunurken kontrol grubunda MDA değerleri $2,67\pm 0,66$ nmol/mgprt olarak bulunmuştur ve istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). CAT enzim aktivite düzeylerine bakıldığında hasta grubunda $1,32\pm 0,35$ Ü/dl hb, kontrol grubunda $7,8\pm 1,74$ Ü/dl hb

tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. SOD enzim düzeyleri hasta grubunda $3,06\pm0,85$ Ü/mgprt, kontrol grubunda $0,97\pm0,36$ Ü/mgprt olarak bulundu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) idi.

Sonuç olarak, MDA değerleri hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. MDA seviyesindeki yükseklik lipit peroksidasyonunun HSP patogenezindeki rolünü desteklenilerek olup hasta sayımız kısıtlı olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz. CAT aktivitesindeki düşüklük daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. SOD düzeyindeki artışın artmış oksijen ürünlerine bağlı olabileceği düşünüldü. Bu durumda HSP’da oksidatif stresin rol alabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Henoch Schönlein Purpurası, Oksidatif Stres

Danışman: Doç.Dr. Fatih TEMİZ

**EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN PATIENTS GET
DIAGNOSED AS HENoch-SCHÖNLEIN PURPURA**

(Specialization Thesis In Medicine)

MD. Kadir SÖYLEMEZ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

MEDICINE FACULTY

June-2015

SUMMARY

Henoch-Schönlein Purpura(HSP) is a systemic and vasculitic sendrom characterized by non- thrombocytopenic purpura, arthritis/arthralgia, abdominal pain and glomerulonephritis. The patogenesis of HSP is not clearly identified. Oxidative damage has role in patogenesis of the most cases. Role of oxidative stress and lipid peroxidation, in HSP patogenesis have been showed in many studies. In this study, evaluation of oxidative stress changings has been aimed, and studying with parameters like Superoxide Dismutase(SOD), Catalase(CAT) and Malonedialdehyde(MDA), the role of the oxidative stress in HSP also have been searched.

23 patients diagnosed as HSP (13 male, 10 female) and 20 healthy children took part in this study. The avarage age of cases was $8,21\pm 3,78$. İn HSP group, the begining season of the illness, begining semptoms, systematic involvement during follow and laboratory findings have been evaluated and SOD, CAT, MDA values have been compared with the group which the healthy children took place.

There is a rise have been detected in incidance of the disease during autumn and spring. Skin eruption was the first sign of the disease in 56,5% of the cases. For the systematical involvement observed, palpable purpura have seen in all cases. After than, joint involvement 56,5%, gastrointestinal system involvement 30,4% and kidney involvement 17,4% were detected in order. As the laboratuary values, leucocytosis 47,8% , trombocytosis 60,9%, increased CRP values over 5 mg/dl 52,2% and in 2 cases(8,7%) increased sedimentation rate over 20 mg/saat were detected.

İn patients group MDA values were found aproximately $2,95\pm 0,71$ nmol/mgprt, beside this, in control group's MDA values were found as $2,67\pm 0,66$ nmol/mgprt. As seen, there is not any significant statistical differance has been detected ($p>0,05$). When

we have looked at the CAT enzyme values of groups, in patients group $1,32\pm 0,35$ U/dl hb and in control group $7,8\pm 1,74$ U/dl hb have been detected, and this difference between CAT values of two groups found as statistically significant ($p<0,05$). SOD enzyme levels were found $3,06\pm 0,85$ Ü/mgprt in patients group, and $0,97\pm 0,36$ Ü/mgprt in control group. This difference was also statistically significant ($p<0,05$).

As a consequence, although MDA values has been found high in patients group, any statistical difference has not been detected. We think that, although high levels of MDA values supports the role of lipid peroxidation in patogenesis of the HSP, statistically significant difference has not been found because of our limited number of patients. Decreased CAT activity is well-matched with other studies have been made before. The increase in SOD levels were thought, that depends on increased oxigen yields. This situation supports the oxidative stress can take role in HSP patogenesis.

Key Words: Henoch-Schönlein Purpura, Oxidative Stress

Consultant: Doç.Dr. Fatih TEMİZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP).....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Histopatoloji.....	7
2.1.5. Klinik Bulgular.....	9
2.1.6. Deri Bulguları.....	10
2.1.7. Eklem Bulguları.....	10
2.1.8. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	11
2.1.9. Böbrek Bulguları.....	12
2.1.10. Diğer Klinik Belirtiler.....	14
2.1.11. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.12. Tanı.....	17
2.1.13. Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.14. Tedavi.....	21
2.1.15. Prognoz.....	23
2.2. Serbest Radikaller.....	25
2.2.1. Serbest radikallerin oluşumu.....	26
2.2.2. Reaktif oksijen türleri (ROT).....	26
2.2.2.1. Süperoksit anyon radikali (O_2^-).....	26
2.2.2.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2).....	27
2.2.2.3. Hidroksil radikali (OH^-).....	27
2.2.2.4. Singlet oksijen (1O_2).....	27

2.2.3. Reaktif nitrojen türleri (RNT)	28
2.2.3.1. Nitrik Oksit (NO [•])	28
2.2.3.2. Nitrik Oksit Sentaz (NOS).....	28
2.2.3.3. Peroksinitrit (OONO [•])	28
2.2.4. Radikal olmayan toksik metabolitler	29
2.2.4.1. Hipokloröz asit (HOCl)	29
2.2.5. Oksidatif ve Nitrosative Stres.....	29
2.3. Serbest radikallerin kaynakları	30
2.3.1. İntrasellüler / Endojen Kaynaklar	30
2.3.2. Biyolojik / Ekzojen Kaynaklar	31
2.4. Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri.....	31
2.4.1. Lipitler üzerine etkileri	31
2.4.2. Proteinler üzerine etkileri.....	32
2.4.3. Karbohidratlar üzerine etkileri	32
2.4.4. DNA Üzerine etkileri.....	33
2.5. Serbest Radikallere karşı Savunma Mekanizmaları	33
2.5.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	34
2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	34
2.5.1.2. Katalaz (CAT).....	34
2.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	35
2.5.1.4. Glutasyon S-Transferazlar (GST).....	35
2.5.1.5. Glutasyon Redüktaz.....	36
2.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	36
2.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	36
2.6. Henoch-Schönlein Purpurası ve Oksidatif Stres.....	38
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	40
3.1. Oksidatif Stres Biyomarkırlarının Ölçümü;	42
3.1.1. Hemolizat Hazırlanması.....	42
3.1.2. Katalaz (CAT) aktivite tayini	42
3.1.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivite tayini.....	42
3.1.4. Malondialdehit (MDA) tayini	43
3.2. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	52

6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60
EKLER	73
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. HSP'ye neden olan faktörler (26)	4
Tablo 2.2. Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (ISKDC) grubu morfolojik sınıflaması	8
Tablo 2.3. Henoch Schönlein purpurasında görülen klinik bulgular.....	9
Tablo 2.4. Klinik bulgulara yaşın etkisi.....	9
Tablo 2.5. HSP'de renal tutulumda MEADOW klasifikasyonu	13
Tablo 2.6. HSP'da kliniğe göre tedavi seçenekleri	23
Tablo 2.7. HSP komplikasyonları	25
Tablo 4.1. HSP'li hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	44
Tablo 4.2. HSP'li olguların ilk şikayetlerinin dağılımı	45
Tablo 4.3. HSP'li hastaların başvuru sırasında veya izlemdeki sistem tutulumları	46
Tablo 4.4. HSP'li olguların Hemogram ve Akut Faz ortalama değerleri.....	47
Tablo 4.5. HSP'li Olgularda Patolojik Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	48
Tablo 4.6. HSP'li Olgularda Uygulanan Tedavi Yaklaşımları	49
Tablo 4.7. Gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HSP gelişimi için etiopatogenetik hipotez	6
Şekil 2.2. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi	7
Şekil 4.1. HSP'li olguların cinsiyet dağılımı grafiği.....	44
Şekil 4.2. HSP'li olguların hastalığın başlangıç tarihine göre mevsimsel dağılım grafiği	45
Şekil 4.3. HSP'li olgularda ilk şikayetlerin dağılım grafiği	46
Şekil 4.4. HSP'li hastaların başvuru sırasında veya izlemdeki sistem tutulumları grafiği	47
Şekil 4.5. HSP'li olgularda Anemi, Lökositoz, Trombositoz ile yüksek saptanan Akut Faz Değerlerinin Dağılımı grafiği.....	48
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında MDA enzim aktivitesi grafiği	50
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında CAT enzim aktivitesi grafiği.....	50
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesi grafiği.....	51

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan College of Rheumatology
AECA	: Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANA	: Antinötrofilik antikor
ANCA	: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASO	: Antistreptolizin O
CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
GABS	: Grup A β hemolitik streptokok
GİS	: Gastrointestinal sistem
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSSG	: Glutasyon disülfid
GÜS	: Genito üriner sistem
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
HSP	: Henoch schönlein purpurası
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig D	: İmmünglobulin D
Ig G	: İmmünglobulin G
Ig M	: İmmünglobulin M
ISKDC	: Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması
LOO	: Lipid peroksit radikallerinin
LOOH	: Lipid peroksitleri
MDA	: Malondialdehit
nmol/mgprt	: nano mol/miligram protein
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAİD	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
O₂⁻	: Superoksit anyon radikali
¹O₂↑↓	: Singlet oksijen

OD	: Optik dansite
OH⁻	: Hidroksil radikali
OONO⁻	: Peroksinitrit
PUFA	: Poliansatüre yağ asitlerinin
PZ	: Protrombin zamanı
RF	: Romatoit faktör
RNT	: Reaktif nitrojen türevleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbütirik asit
Ü/dl Hb	: Ünite/desilitre hemoglobin
Ü/mgprt	: Ünite/miligram protein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schölein Purpurası (HSP), deri, eklem, gastrointestinal sistem (GIS) ve renal tutulumla karakterize en yaygın çocukluk vaskülitlerinden biridir. Klinik belirtileri, küçük damarları da kapsayan generalize vaskülitlere bağlıdır. HSP'nin temel patogenesisini, immün kompleks reaksiyonundan kaynaklanan, immünglobulin A (IgA) içerikli inflamatuvar proses oluşturur (1, 2). HSP görülme sıklığı çocuklarda yaklaşık olarak 9-14/100000 çocuk/yıl olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1,5-2 kat daha sık görülür (3).

Purpura, kolik tarzda karın ağrısı ve artrit olguların çoğunda görülse de, vakaların %50'den fazlasında purpura ile beraber diğer semptomlardan bir veya birkaçı başlangıçta veya sonradan görülür (4). HSP, hastalığın tipik bulgularının birlikte ortaya çıkmasıyla veya akut ya da çeşitli belirtilerin haftalar içinde birbirini izleyerek gelişmesi ile yavaş bir seyir gösterebilir. HSP'da görülen döküntü ve klinik semptomlar deri, gastrointestinal sistem ve böbreklerin akut küçük damar vaskülitinin sonucu oluşur (5).

HSP'nin etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle beraber hastalığın birçok farklı antijenik uyarının tetiklediği immün kompleks mekanizmaların sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (6). HSP pek çok sistem tutulumu ile giden inflamatuvar mekanizmaların rol aldığı ve altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların tam olarak açıklanamadığı bir hastalıktır. IgA komplekslerinin küçük arter ve kapillerlerin subendotelyal tabakada depolanması ile oluşan lökositoklastik vaskülitir. Damar duvarında biriken immün kompleksler komplemen sistemini uyarması ile inflamatuvar süreç başlar (7). HSP'da oksidatif stres artışı olduğu, HSP'nin patogenezinde ve renal hasar gelişiminde lipit peroksidasyonun önemli bir rolü olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (8).

Vücutta çeşitli toksik maddelerin etkisi ile oluşan oksidan ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) zararlı etkilerini uzaklaştırmak ve dokuda oluşturdukları hasarı tamir etmekle görevli olan mekanizmalar anti oksidan sistemlerdir (9, 10). Başlıca etki mekanizmaları lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmaları, hidroksil radikallerini temizleyip lipit peroksidasyonunun başlamasını önlemeleridir (11). Katalaz ve glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksidi su ve atomik oksijene indirgemektedirler (12). Süperoksit dismutaz süperoksit radikallerinin H_2O_2 ve O_2 'ne dismutasyonunu sağladığı

bildirilmiştir (13). Malondialdehit Lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir, kanda ve idrarda ortaya çıkar. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

Küçük damarlarda immun kompleks birikimi, polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofajları da içeren inflamatuvar hücrelerini aktive eder ve, oksidatif stres ile lipid peroksidasyonunu tetikleyen reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine neden olur (14). ROT, oksijen metabolizması sırasında küçük miktarda üretilir ve antioksidan metabolizması tarafından uzaklaştırılır. Oksidanların artması ve antioksidanların azalması, nihayetinde dokulara zarar veren oksidatif stresi ortaya çıkarır. HSP, oksidatif stresin önemli olduğu hastalıklardan biridir (14, 15). Oksidatif hasarın, diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi HSP'nin patogenezinde de bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacımız daha önce yapılan çalışmaların ışığında oksidatif stresin HSP patogenezindeki yerini belirlemek ve süperoksit dismutaz, malondialdehit, katalaz ile HSP arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP)

HSP: Küçük damar vaskülitisi olan HSP anafloktoid purpura olarak bilinir. Çocuklarda görülen non trombositopenik purpuranın en sık nedenidir. HSP genel olarak cilt, eklem, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbreklerin etkilendiği çocukluk çağının sık rastlanan sistemik bir vaskülit nedenidir (16). Palpabl purpura, abdominal ağrı ve artrit karakteristik semptomlarıdır.

Hastalık ilk defa Heberden tarafından deri döküntüsü, artriti, gastrointestinal ve üriner sistem kanaması olan bir vaka da 1801 yılında tanımlanmıştır (17). Daha sonra Schönlein 1832'de purpurik cilt döküntüsü ve artritin eşlik ettiği idrarda anormal bulguları ile tanımladığı hastalığa purpura romatika adını vermiştir (18). Henoch tarafından 1868 yılında gastrointestinal sistem bulguları ve renal sistem bulgularını tanımlanmıştır (19).

2.1.1. Epidemiyoloji

HSP çocukluk çağının en sık görülen vaskülitik hastalığıdır. İki yaş altında ve erişkinlerde nadir rastlanır ve genellikle 3-15 yaşları arasında görülür. İki yaş altında HSP daha hafif bir seyir gösterir (20). Hastalık ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülmektedir (6). Yapılan bir çalışmada vakaların 2/30'ünün sonbahar ve kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir (21). HSP görülme sıklığı çocuklarda yaklaşık olarak 9-14/100000 çocuk/yıl olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1,5-2 kat daha sık görülür (3).

Batı Avrupa, Japonya, Uzak Doğu, Kuzey Amerika gibi soğuk iklime sahip bölgelerde daha yaygındır. Aile öyküsü genellikle negatiftir, hastalıkta genetik geçiş yoktur (22).

2.1.2. Etiyoloji

HSP'nin etiyojisi henüz net olarak bilinmemekle beraber hastalığın birçok farklı antijenik uyarının tetiklediği immünkompleks mekanizmaların sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (6).

Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında görülen hastalığın, hastaların birçoğunda geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığından sonra ve özellikle bu mikroorganizmalar ile ilk kez karşılaşılacak çocukluk yaş grubunda daha sık görülmesi etiyojide enfeksiyöz etken olabileceğini desteklemektedir. HSP vakalarının yarısında önceden geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığı öyküsü mevcuttur. Grup A β hemolitik streptokok (GABS) enfeksiyonu HSP’de yaygın olarak rastlanır. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada hastalarda antistreptolizin O (ASO) düzeyinin yüksek bulunması daha çok streptokokal enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur (23).

Yapılan birçok çalışmada GABS dışında HSP neden olabilecek birçok antijenik uyaran bildirilmiştir. Bunlar arasında Epstein-Barr virus, adenovirus, hepatit A, hepatit B, parvovirus, varisella, mikoplazma gibi bakteriyel ya da viral ajanlar olabildiği gibi aşular, yiyecekler, böcek sokmaları, soğuga maruz kalma ve ilaçlarla da olabilmektedir (24). Neden olan ilaçlar arasında salisilatlar, penisilin, tetrasiklin, sülfonamid, allopurinol, kolşisin, kinidin, indometasin, fenasetin, difenilhidrazin sayılabilir (25).

Tablo 2.1. HSP’ye neden olan faktörler (26)

Bakteriyel	Aşular
Grup A beta hemolitik streptokok	Kızamık, kızamıkçık, kabakulak
Staphylococcus aureus	Pnömonokok
Mikoplazma	Meningokok
H.pylori	Hemofilus İnfluenza tip B (Hib) Aşısı
Viral	İlaçlar
Hepatit A	Kinolonlar
Hepatit B	Asetaminofen
Hepatit E	Kodein
Herpes simplex virüs	Etanersept
Human parvo virüs	Klaritromisin
Adenovirüs	Parazit
Varisella	Toxocara canis,
CMV	Genetik
HIV	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Tümörler	Ailesel Akdeniz ateşi
Küçük hücreli akciğer kanseri	HLA-DRB1
Prostat kanseri	HLA-B35
Lenfoma, Multipl myeloma	

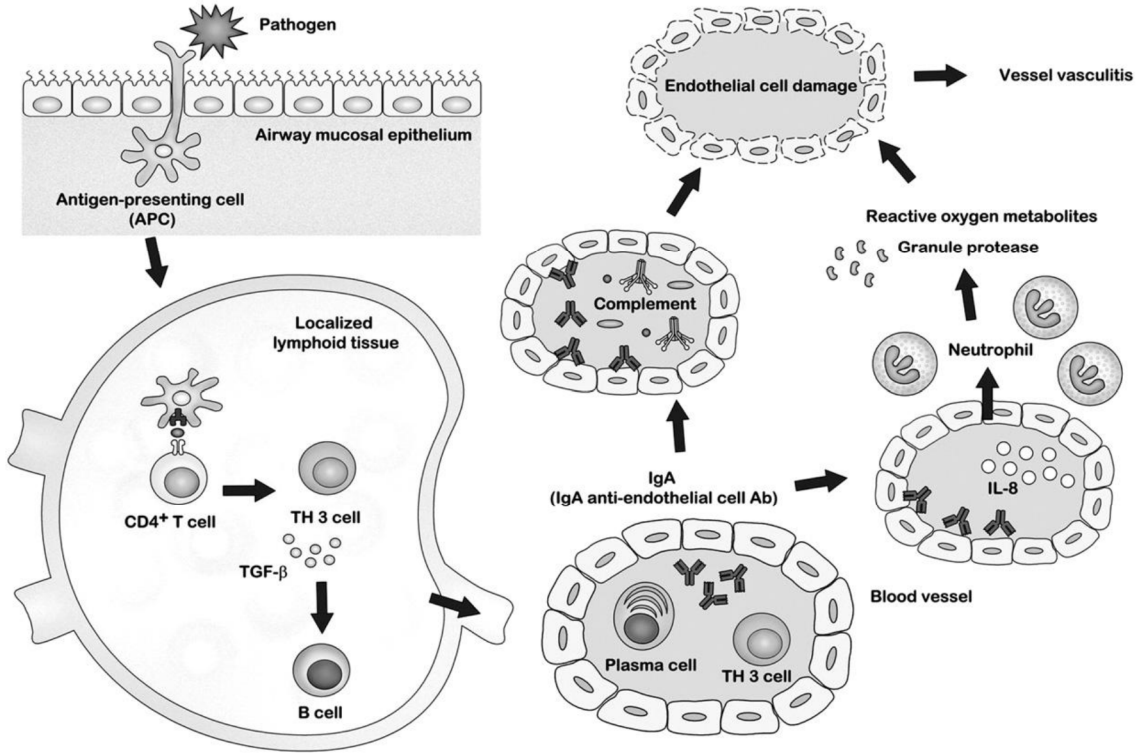
2.1.3. Patogenez

HSP pek çok sistem tutulumu ile giden inflamatuvar mekanizmaların rol aldığı ve altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların tam olarak açıklanamadığı bir hastalıktır. IgA komplekslerinin küçük arter ve kapillerlerin subendotelyal tabakada depolanması ile oluşan lökositoklastik vaskülitir. Damar duvarında biriken immunkompleksler komplemen sistemini uyararak inflamasyona neden olur (7).

Kompleman aktivasyonu vazodilatasyon ve kemotaksiste artışa neden olur. Biriken immunkompleksler, monosit ve granülositler gibi inflamatuvar hücrelere yüzeylerinde bulunan Fc reseptörler aracılığı ile bağlanarak, sitokin ve enzim salınımı ve hücre aktivasyonuna neden olabilir. nötrofillerin bazal membrana ulaşması ve sonrasında serbest oksijen radikalleri ve proteinazları (elastaz, kollajenaz) salgılayarak doku zedelenmesine neden olur (27).

HSP patogenezinde interlökin (IL) , tümör nekrozis faktör (TNF), TNF ilişkili adhezyon molekülleri, vasküler endotelial growth faktör düzeyleri ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkin olduğu düşünülmüştür. TNF- α , IL1,IL6 HSP' nda bulunan inflamatuvar olayda rol alır. Transforming growth faktör β 'nin IgA üretimini uyarması ve hepatosit büyüme faktörlerinin yüksek seviyesi, endotelial hasar veya fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Endotelinler ve endotelial hücreler tarafından üretilen vazokonstriktif hormonların da HSP patogenezinde etkisi bulunur (28).

Aktive nötrofillerden lökotrien B4 salınması nötrofil kemotaksisi, agregasyonu ve plazma eksudasyonu ile inflamasyon artışına neden olur. Endotelial fosfolipaz A2 aktivasyonu ile araşidonik asit yıkılarak, doku kaynaklı iltihabi mediatörlerin (prostaglandin, tromboksan, lökotrien) salınımı artar. Tüm bu mekanizmalar sonucu vasküler nekroz meydana gelir (5, 27). HSP'nin etiyopatogenezi Şematik olarak Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



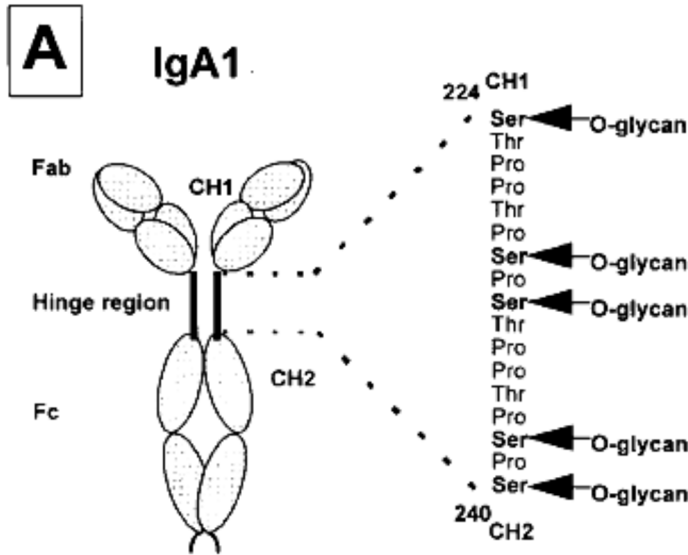
Şekil 2.1. HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez

HSP’de genel anormallik IgA ile ilgilidir. Hastalığın başlangıç aşamasında çocukların çoğunda İmmünglobulin A (IgA) yüksek ve normal immünglobulin G (IgG), immünglobulin M (IgM), immünglobulin D (IgD) düzeyi saptanmaktadır. Kan dolaşımında IgA taşıyan lenfositlerde artış saptanmıştır. Serum IgA konsantrasyonu yanısıra IgA sınıfı antikorlar da (IgA RF: Romatoit faktör, IgA ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, IgA AECA: Antiendotelial sitoplazmik antikor) artmıştır (29).

HSP nefritindeki en önemli patojenik mekanizmanın IgA içeren immünkomplekslerin glomerüllerde birikimi olduğu düşünülmektedir. Bu immünkompleksler böbrek mezengiumunda depositler oluşturularak ve mezengial hücrelere bağlanıp hücrel aktiviteye neden olarak glomerüler hasar oluştururlar (30). Brezilyada yapılan bir çalışmada HSP’li çocukların % 40’ında IgA düzeyi yüksek bulunmuş, renal tutulum olan ve olmayan vakalar arasında IgA düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan multipl myelomda IgA yüksekliği bulunmasına rağmen bu hastalarda nefrit çok nadiren gösterilmiştir (31). Tüm çalışmalar, IgA yüksekliğinin tek başına HSP’de böbrek tutulumu ile ilgili predispozan bir neden olduğu konusunda tartışmalar oluşturmuştur. HSP nefriti ve IgA nefropatisinde ortak olarak IgA₁, dolaşan immünkompleksler ve mesengial immün depositler bulunur. Ancak (IgA₂) HSP’de böbrek tutulumunda bulunmaz. HSP nefritinin ve döküntülü

safhanın aktif fazında serumda yüksek düzeyde IgA immunkompleksler bulunduğu gösterilmiştir. HSP'li hastalarda IgA₁ kompleksi ve IgA romatoid faktör düzeyi artmıştır. Renal tutulum ile giden vakalarda IgA ve IgA içerikli immün komplekslerde artış saptanmıştır (30). HSP nefritinde depolanan IgA'nın büyük çoğunluğu IgA₁ subgrupundan meydana gelir. HSP'li hastalarda anormal IgA₁ glikozilasyonu gösterilmiştir (32, 33).

Polimerik IgA₁ için mezengial hücre yüzeyinde CD71 (transferrin reseptörü) bulunur ve bu sayede immunkompleksler mezengial hücrelere yapışır. HSP nefriti ve IgA nefropatisi nedeni ile takip edilen 8 çocukta mezengial hücre yüzeyinde CD 71 ekspresyonunun diğer glomerüler hastalıklara göre arttığı gösterilmiştir (30). HSP nefritli hastalarda IgA'nın anormal glikolizasyonunun şematik gösterimi şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi

HSP'da oksidatif stres artışı olduğu, HSP'nin patogenezinde ve renal hasar gelişiminde lipid peroksidasyonun önemli bir rolü olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (8).

2.1.4. Histopatoloji

Henoch-Schönlein purpura küçük damarların lökositoklastik ve nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. Aseptik vaskülit sonucunda cilt, renal ve gastrointestinal

sistem bulguları gelişir. Vaskülitik lezyon çevresinde polimorfonükleer lökositler, mononükleer hücreler, eozinofiller ve eritrositlerle toplanır. Lökpsitoklastozis yani parçalanmış lökositlerin bulunması patognomoniktir (3). Vasküler tutulum sonucu ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, nükleer artıklar, şişmiş kollajen fibriller, Ig'ler, fibrinoid nekroz gözlenir. Kapiller ve venüllerde trombüs gelişir. Cilt tutulumu olan ve olmayan bölgelerinden alınan biyopsi örneklerinin direkt immünfloresan mikroskopi ile incelenmesinde %70'den fazlasında IgA ve C3 birikimi gösterilebilir (34).

Renal tutulum %10-50 arasındadır (35). Böbrek patolojisi minimal değişiklikten şiddetli kresentik glomerülonefrite kadar farklılık gösterir (36). HSP' nda böbrekteki lezyon primer olarak endotelial ve mezenkimal hücreleri tutan proliferatif glomerulonefrittir. Mezengial hücrelerde ve matrikste fokal ve segmental tutulum bulunur. Hastaların az bir kısmında yaygın değişiklikler görülür. Glomerüller polimorfonükleer hücrelerle infiltridir. En sık görülen patolojik lezyon hafif, fokal ve segmental mezengial proliferasyondur (29).

Elektron mikroskopik incelemede mezengial, subendotelial ve subepitelial depolanma görülür. İmmünflöresan incelemede diffüz IgA, C3, fibrin, IgG, properdin ve IgM glomerüler depolanma görülür (36). C4 ve C1q depolanması genelde bulunmaz. Birçok vakada fibrinojen boyanması da gösterilmiştir. Işık mikroskopisinde belirgin fokal değişiklikler olmasına rağmen immünfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir (26). Renal biyopsi bulguları "Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması" (ISKDC) grubunun morfolojik sınıflamasına göre 6 evreden oluşur bu evreleme tablo 2.2'de gösterilmiştir (37).

Tablo 2.2. Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (ISKDC) grubu morfolojik sınıflaması

Grade 1:	Minimal glomerüler değişiklikler
Grade 2:	Mezengioproliferatif glomerülonefrit Fokal mezengial proliferasyon Diffüz mezengial proliferasyon
Grade 3:	Glomerüllerde kresent oluşumu % 50' nin altında Fokal mezengial proliferasyon Diffüz mezengial proliferasyon
Grade 4:	Glomerüllerde kresent oluşumu % 50 – 75 Fokal mezengial proliferasyon Diffüz mezengial proliferasyon
Grade 5:	Glomerüllerde kresent oluşumu % 75' in üstünde olması Fokal mezengial proliferasyon Diffüz mezengial proliferasyon
Grade 6:	Membranoproliferatif glomerülonefrit

2.1.5. Klinik Bulgular

Purpura, kolik tarzda karın ağrısı ve artrit birlikte vakaların çoğunda görülse de, olguların %50'den fazlasında purpura ile beraber diğer semptomlardan (Tablo 2.3) bir veya birkaçı başlangıçta veya sonradan görülür (4). HSP, hastalığın tipik bulgularının birlikte ortaya çıkmasıyla veya akut ya da çeşitli belirtilerin haftalar içinde birbirini izleyerek gelişmesi ile yavaş bir seyir gösterebilir. Hafif ateş ve yorgunluk etkilenen çocukların yarısından fazlasında mevcuttur. HSP'da görülen döküntü ve klinik semptomlar deri, gastrointestinal sistem ve böbreklerin akut küçük damar vaskülitinin sonucu oluşur (5). Küçük yaştaki çocuklarda klinik bulgular ileri yaştaki çocuklardan farklılık göstermektedir (Tablo 2.4). İki yaştan küçük çocuklar iki yaşımdan büyük çocuklarla karşılaştırıldığında böbrek tutulumu daha az, subkutan ödem daha sık görülmüştür (38). Yetişkinlerde renal tutulum çok daha sık ve şiddetlidir. Hastalık çoğunlukla ortalama 2-4 hafta sürer ve olguların yarısında altı hafta içinde bulgular tekrarlayabilir (39).

Tablo 2.3. Henoch Schönlein purpurasında görülen klinik bulgular

	Başlangıçta (%)	İzlemde (%)
Purpura	50	100
Subkutan ödem	10-20	20-50
Artrit	25	60-85
Gastrointestinal sistem	30	85
Renal	?	10-50
Genitoüriner	?	2-35
Pulmoner (Akciğer CO difüzyon kapasitesi)	?	95
Pulmoner hemoraji	?	Nadir, fatal seyredebilir
Santral sinir sistemi	?	Nadir, fatal seyredebilir

Tablo 2.4. Klinik bulgulara yaşın etkisi

	<2 (%)	>2 (%)
Renal sistem	23	43
Gastrointestinal sistem	29	75
Artrit	56	73
Kafa derisi ödemi	59	19
Diğer ödem	71	51

2.1.6. Deri Bulguları

Döküntü, hastaların %50'sinden fazlasında ilk bulgudur ve bazı vakalarda tek bulgu olabilir (40). Henoch Schönlein purpurası tanısı için palpabl purpura varlığı ve trombosit sayısının normal olması gerekir (4). Henoch Schönlein purpurasındaki özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan purpurik döküntü hastalığın karakteristik cilt tablosunu oluşturur. Hastaların hemen hemen tümünde döküntü mevcuttur ve genellikle ilk belirtidir. HSP' nda purpurik raş daha az sıklıkla üst ekstremitelere, yüz ve nadiren de gövdede görülebilen 2-10 mm. boyutlarında ciltten kabarık mor renkte basmakla solmayan purpura şeklindedir. Başlangıçta purpura kırmızı iken giderek mor bir renk alır. Bazen döküntü oluşmadan önce vezikülobüllöz, makülopapüler ve ürtikeryal hedef tarzında lezyonlar görülebilir ve henüz diğer semptomlar yoksa yanlış tanıya neden olabilir.

Trombositopeni kliniği ile seyreden döküntülerden, özellikle basınç gören yerlerde yoğunlaşmasıyla ayırt edilebilir. Bu hastalarda çorap lastiğine uyumlu bölgede döküntünün yoğunlaşması elastik çorap bulgusu (Koebner fenomeni) olarak bilinir. HSP' ndaki purpurik raşın diğer önemli bir özelliği de akral ve simetrik dağılımlı olmasıdır. Klinik seyir sırasında yeni döküntüler çıkabilir, bu nedenle döküntü polimorfik bir görünüm kazanır. Çoğu olguda da raşa eşlik eden semptomlar bulunur (30, 31). HSP'daki önemli cilt bulgularından biri subkutan ağrılı lezyonlardır. En sık el, ayak, saçlı deri daha az sıklıkla yüz, orbita çevresi, skrotum ve lomber bölgelerde yerleşir. Bu şişlikler anjioödeme bağlıdır, proteinüri olması veya şiddeti ile ilişkili değildir ve basmakla gide bırakmaz. Küçük çocuklarda genellikle saçlı deri ve yüzde görülür. Klinik tablo tam oturmadan çok önce ya da çok sonra ortaya çıkabileceğinden tanı konulması zorlaşır. Bunun bir diğer önemli yanı da sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirmesidir. Çocuklarda lokalize ağrılı ödemlerde HSP unutulmamalıdır (41).

2.1.7. Eklem Bulguları

Eklem tutulumu Olguların %50-80'inde bulunur (42). Artrit veya artralji HSP'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır. Olguların yaklaşık dörtte birinde döküntü görülmeden önce ortaya çıkabilmektedir. Trapani ve arkadaşlarının çalışmasında, 150 hastadan 92'sinde artrit, 19'unda artralji olmak üzere eklem tutulumu

%74 olarak bulunmuştur (43). Artrit, eklem şişliği veya eklem çevresinde ağrılı yumuşak doku şişliği şeklinde görülür. Eklem tutulumu genellikle periartiküler olup eklem içine kanama ve efüzyon bulunmaz. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur (21), el bileği ve parmaklarda tutulum nadirdir (44). Artrit, oligoartiküler olup, artralji gezici karakterde değildir (40). HSP'ndeki artritte tipik olarak şişlik, ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı gözlenir; eritem, ısı artışı ve efüzyon nadirdir. Eklem bulguları birkaç gün ya da haftada tamamen iyileşir ve kalıcı hasar bırakmaz (44).

2.1.8. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, HSP'li olgularda %50-75 oranında görülür, sıklıkla karın ağrısı şeklinde başlar, en sık semptom kolik tarzında karın ağrısıdır. Diğer belirtiler arasında kusma ve aşikâr kanama veya gaytada gizli kan pozitifliği şeklinde görülen gastrointestinal kanama sayılabilir. Semptomlar vaskulit nedeni ile bağırsak duvarında oluşan ödem ve kanama sonucu gelişir (45). Sıklıkla bulantı, kusma, ishal daha nadir olarak hematemez tabloya eşlik edebilir. Gastrointestinal tutulumda kanama dışında yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyonlar invajinasyon ve perforasyondur. İnvajinasyon barsakta kanamanın başladığı bölgede ortaya çıkar, %3 sıklıkla görülür. 5-7 yaş arası çocuklarda daha sık rastlanır. Yaş ilerledikçe görülme olasılığı azalır. Fizik muayenede sağ alt kadranın boş olması ve çilek jölesi gibi dışkılama ile tanınabilir. Çok şiddetli veya çok uzun süreli karın ağrısı olan her hastada mutlaka düşünülmeli ve cerrahi ile konsülte edilmelidir. İnvajinasyon sonucu tam obstrüksiyon, yaygın barsak nekrozu ile beraber perforasyon gelişebilir (5).

HSP'nda gastrointestinal sistemden protein kaybı ile seyreden protein kaybettiren enteropati nadir görülen komplikasyonlardandır. Genellikle ileri yaştaki hastalarda görülmektedir (46). Hemorajik pankreatit ve steatore, hepatosplenomegali, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksuda, safra kesesi hidropsu, psödomembranoz kolit (47), ilerleyen dönemde iskemik striktüre bağlı ince barsak obstrüksiyonu HSP'nda görülen GİS komplikasyonları arasında bulunur. GİS tutulumuna bağlı ileit ve enteroenteral fistül gelişebildiği de bildirilmiştir. HSP'nin cerrahi müdahale gerektirebilen, hayatı tehlike oluşturan komplikasyonları invajinasyon, intestinal obstrüksiyon, barsak infarktı, nekroz ve perforasyonu, masif

GİS kanaması, pankreatit, safra kesesi hidropsu, testiküler torsiyonu düşündüren skrotal şişmedir (7).

HSP'nda üst gastrointestinal sistem tutulumu daha az görülmektedir. Diffüz özefajit veya gastrit gelişebilir. Endoskopik incelemede mukozal erozyon görülür. Bu bulgular gastrik asit salgısında artış olmadığı için antiasitlere yanıt vermez (5).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tanıda radyolojik yöntemler, ultrasonografi, endoskopi ve barsak lezyonlarının cerrahi olarak serozal yüzden gözlenmesi yardımcı olabilir. Direk abdominal grafinin HSP'lı hastalarda perforasyon tanısında önemli yere sahiptir (48). Gastrointestinal tutulumu olanlarda lökositoz, trombositoz ve CRP yüksekliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda IgA düzeylerini GİS tutulumu olmayanlardan yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, HSP'nin IgA ile düzenlenen otoimmün bir hipersensitivite reaksiyonu ve bu hastalıktaki IgA'nın da kısmen barsak kaynaklı olduğunu göstermesi açısından değerlidir (49).

2.1.9. Böbrek Bulguları

Böbrek tutulumu, HSP'da önemli bulgulardandır. Böbrek tutulumunun sıklığı çalışmanın yapıldığı merkezlere bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte ortalama %20-50 civarındadır (34, 45). Böbrek tutulumu hematuri, proteinuri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon şeklinde görülebilir (45). HSP' da potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur (50). Genellikle böbrek tutulumu döküntü başladıktan sonra üç ay içerisinde görülür. Böbrek tutulumu hastaların %80' inde ilk 4 haftada, geri kalan %20'sinde ikinci ve üçüncü aylarda gelişir (51).

HSP' de böbrek tutulumunun iyi seyirli olduğu genel bir düşünce olmasına karşın, literatürde bu düşüncüyü desteklemeyen raporlar da bulunur. Çocuklarda %90' a varan düzeyde hastalığın hafif geçirildiği ve sekel bırakmadığı, %2-13 oranında da böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (52). Bazı yayınlar ise hastalığın %10-25' inde kötü prognozlu seyrettiği ve çocukların %3' ünde diyaliz ihtiyacının geliştiğini bildirmişlerdir (53). Bu nedenle hastalığın başlangıcında böbrek tutulumunu riskini arttıran faktörler üzerinde durulmuştur. Bazı etkenlerin böbrek tutulum oranını arttırdığı tespit edilmiştir.

HSP'nin klinik seyri sırasında böbrek tutulumu riskini arttıran faktörler;

- Hastanın 4 yaşın üzerinde olması

- Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura)
- Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
- Faktör XIII düzeyinin düşük olması
- Hipertansiyon (3).

Kanlı gaitası olan çocuklarda böbrek hastalığı riskinin, gaitada gizli kanı negatif olanlara göre 7,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcından önce kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki tartışmalı olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın başlangıcında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesinin böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesi olduğu belirtilmiştir. Böbrek hasarı gelişmesinde etkili olduğu düşünülen diğer faktörler; hastalığın yaz mevsiminde başlaması, başlangıcında anemi olması ve relaps olarak belirtilmiştir. Böbrek tutulumunda hasarın en iyi göstergesinin nefrotik sendrom olduğu belirtilmiştir (51).

HSP'de renal tutulum klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre gruplandırılır (54);

Tablo 2.5. HSP'de renal tutulumda MEADOW klasifikasyonu

Grup 1	Mikroskopik hematüri
Grup 2	Makroskopik hematüri
Grup 3	Hafif proteinüri(> 20 mg/m2/saat +/- hematüri)
Grup 4	Nefritik sendrom (hematüri, GFR' de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)
Grup 5	Nefrotik sendrom (40 mg/m2/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem)
Grup 6	Mikst nefritik / nefrotik sendrom

Böbrek tutulumunda ilk bulgu sıklıkla hematüridir. HSP'de böbrek tutulumuna ait semptomlar geniş bir dağılım gösterir. Mikroskopik ve/veya makroskopik hematüri, proteinüri, daha seyrek olarak nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan değişik klinik tablolar görülebilir (55). HSP'de böbrek histopatolojisi minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerulonefrite kadar geniş bir dağılımı vardır. Hastaların %1-3'ünde son dönem böbrek yetmezliği bildirilmektedir. HSP nefritinde en ağır görülen form nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görüldüğü klinik tablodur. En hafif formda böbrek yetmezliği gelişme riski %5'in altında iken en ağır formda %50'nin üzerine çıkar. Ağır glomerulonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında

ileri dönemde renal komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha yüksektir (50).

Klinisyenlerin renal tutulumu olan çocukların tedavisi sırasında karar vermede yaşadıkları problemlerden birisi klinik özelliklerden böbrek tutulumunun şiddetinin belirlenmesidir. Nefritik ve nefrotik sendromun tek başına hematüri ile karşılaştırmasında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme oranı relatif riski 11,9 olarak tespit gösterilmiştir (56).

HSP'li hastalarda en ağır nefrit bulguları bile kendiliğinden gerileyebilir. Bu nedenle tedavi şekline karar vermede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır.

Günümüzde böbrek biyopsi endikasyonları;

- 1- Başvuru sırasında akut renal bozukluk/nefritik sendrom varlığı
- 2- Normal böbrek fonksiyonları ile birlikte 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi
- 3- Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı
- 4- Persistan proteinüridir (57).

HSP nefritinde prognoz erken glomerüler değişikliklere bağlıdır ve bu yüzden ağır glomerüler değişiklikleri olan hastalar erken tedavi edilmelidir (58, 59).

2.1.10. Diğer Klinik Belirtiler

Henoch Schönlein purpurasının iyi tanımlanmış ancak nadir görülen bir özelliği pelvikaliksal sistemi de tutan hemorajik üreterittir. Beş yaştan küçük çocuklar hematüri, yan ağrısı ve renal kolikle başvururlar. Bazı vakalar hidronefroza yol açan üreter stenozu, perforasyonu ve kalsifikasyonu ile sonuçlanabilir. Bu hastalardaki üreter stenozu genellikle cerrahi tedavi gerektirir. HSP'nin ürolojik komplikasyonları arasında akut skrotal ödem, kord hematomu, intratestikuler segmental infarktüse bağlı testiküler ağrı ve nekroz, priapizm, skrotal ve perineal hematom görülebilmektedir. Farklı yayınlarda testis tutulumunun %2-38 oranında görüldüğü belirtilmektedir (60).

Göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit, subkonjunktival kanama nadiren görülmektedir (55). Bilateral santral arter oklüzyonuna bağlı olarak kalıcı körlük rapor edilmiştir (61). Hastaların %1-8' inde santral sinir sistemi tutulumu vardır. Merkezi sinir sisteminin (MSS) vaskülitisi sonucu konvülsiyon, intrakranial kanama, koma, fokal defisitler, EEG anormallikleri ve paraliziler gelişebilir. Baş ağrısı, davranış

bozuklukları HSP'nin santral sinir sistemi bulguları arasında yer alır. Guillain Barre Sendromu ve mononöropatiler periferik sinir lezyonları olarak gelişebilir (5, 62) .

HSP'nda akciğer tutulumu sık değildir. Pulmoner vaskülitte bağlı olarak pulmoner hemoraji ve interstisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Pulmoner hemoraji hemoptiziye neden olur. Bu olguların %50'sinde streptokokal enzim seviyeleri yüksek bulunmuştur. Pulmoner hemoraji yaşça büyük hastalarda görülmektedir. HSP'nda olguların yaş ortalaması 5,8 yıl iken, pulmoner hemoraji gözlenen olguların yaş ortalaması 12,8 yıl olarak tespit edilmiştir (63). Henoch-Schönlein purpurası hamilelikte üçüncü trimesterde hipertansiyona, preeklampsiye, veya eklampsiye neden olabilmektedir (64).

Karın ağrısı ve GİS kanaması gelişen hastaların %67'sinde trombositoz tespit edilmiştir. Trombositozun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte akut inflamasyonun bir göstergesi olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın alevlendiği dönemlerde trombositozun arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda trombositozun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (65). HSP'lı hastalarda faktör 13 düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Kaku ve arkadaşlarının 194 hastalı serilerinde vakaların 51 inde faktör 13 aktivitesinde düşüklük tespit edilmiştir ve Faktör 13 düzeyi ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki olduğu ileri sürülmüştür (66). HSP'lı hastalarda faktör 8 eksikliği gösterilmiş ve faktör 8 seviyesindeki düşüklük ile GİS bulgularının ciddiyeti arasında bağlantı öne sürülmüştür (67). HSP'nda kas tutulumu ve intramuskuler hematoma oluşumu da nadir olarak bildirilmiştir (5).

2.1.11. Laboratuvar Bulguları

Henoch Schönlein purpurasına özgü tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Periferik kan sayımında başlangıçta lökositoz vardır. Akut GİS kanamasına bağlı normositer normokrom veya kronik kanamaya bağlı demir eksikliği ile uyumlu anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı değişken olmakla beraber genellikle yüksektir. Trombosit sayısı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) normaldir. Bu purpuranın trombositopenik değil, vasküler olduğunu gösterir (29).

Fibrin stabilizan faktör (faktör 13) HSP'nda önemli ölçüde düşüş saptanan bir pıhtılaşma faktörüdür. Bu yüzden tedavi ve prognozda faktör 13 ölçümünün önemli yeri olabileceği düşünülmüştür. Erken dönemde düşük değerler, ağır böbrek tutulumu

olanlarda saptanmıştır. Ancak fibrin stabilizan faktör düzeyi normale dönen hastalarda bile renal hasarın ilerleyebildiği gösterilmiştir (68).

Serum üre ve kreatinin değerleri genellikle normal sınırlardadır ve nefritli çocuklarda yükseklik saptanabilir. Serum protein ve kolesterol değerleri nefrotik sendromdaki değerlere erişebilir (5).

HSP'li hastaların üçte birinde ASO, anti deoksi ribonükleaz B titreleri yüksek saptanmıştır. Fakat titreler sağlıklı kontrol grubundan yüksek değildir (29). Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların görülmesi %5-30 olarak bildirilmiştir (5). Serum Ig G, Ig M ve Ig D normal seviyededir. Özellikle başlangıçta çocukların büyük bir kısmında serum Ig A artmıştır (29). Hastalığın akut döneminde Ig A taşıyan lenfosit sayısında artış olur. Akut semptomların düzelmesiyle normale döner, ancak böbrek tutulumu olanlarda 12 ay kadar yüksek olabilir (69). HSP'nda renal tutulumundan bağımsız olarak Ig A immünkompleksleri yüksek düzeydedir. Ig A kompleksleri komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Serum C3 ve C4 düzeyi normaldir. Ig D ve Ig M romatoid faktörleri negatif olmasına rağmen Ig A romatoid faktör yaklaşık %50 hastada pozitifdir. Hastalığın akut safhasında en yüksek düzeyde bulunmasına rağmen, hastalık aktivitesi veya ciddiyeti ile korelasyonu yoktur. ANA ve ANCA negatiftir. Antikardiolipin ve antifosfolipid antikorlar pozitif olabilir ve bunun intravasküler koagülasyona katkısı bulunabilir. Atipik döküntü saptanan hastalarda ayırıcı tanıda ANCA bakılabilir (29).

Von Willebrand faktör endotelde sentezlenip salgılanır ve HSP' li hastalarda endotel hasarına bağlı olarak serum düzeyi yükselir. Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit gösterilmiştir. Trombomodülinin de HSP'li hastalarda endotel hasarına bağlı olarak düzeyi yükselir (70). HSP'li hastaların çoğunda prostasiklin aktivitesinde düşme ve bir kısım hastada inhibitör aktivite geliştiği görülmüştür. Pek çok hastada plazma prostasiklin metabolitleri azalmış ancak serum tromboksan A2 metabolitlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. HSP ve IgA nefropatisinin patogenezinde azalmış prostasiklin sentezinin rol aldığı düşünülmektedir (71).

İdrar incelemesinde en sık görülen bulgu mikroskopik hematüri ve proteinüridir. Ayrıca eritrosit silendirleri de görülebilir. GIS tutulumuna bağlı olarak gaitada gizli kan pozitif olabilir veya aşikâr kanama olabilir (5). 24 saatlik idrarda protein düzeyi veya spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranına bakılarak proteinüri değerlendirilir.

Nefrotik sınırlarda proteinüri veya hızlı ilerleyen bir glomerülonefrit tablosu varsa böbrek biyopsisi yapılması gerekir.

2.1.12. Tanı

Henoch-Schönlein Purpurası, artrit veya GİS bulguları veya her ikisi ile birlikte olabilen purpurik döküntü olarak bilinmektedir. Hastalık ağır renal hasara yol açtığı için tanı konulması önemlidir. HSP tanısı için çeşitli tanı kriterleri öne sürülmüştür. Bunlardan ilki 1990 yılında Amerikan College of Rheumatology (ACR) tarafından yayınlamıştır;

- 1) Trombositopeni olmaksızın görülen, yüzeyden hafifçe kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu
- 2) İlk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması
- 3) Yemeklerle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemisi bulgularının olması
- 4) Arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanmasıdır.

Bu dört kriterden en az ikisinin bulunmasıyla hastaya HSP tanısı konabilir. HSP tanısı için en az iki kriterin bulunması %87,1 duyarlılığa ve %87,7 özgüllüğe sahiptir (72).

En son 2008 yılında ise Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından yeni bir tanı kriteri yeniden tanımlanmıştır;

Mutlak kriter: Palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olan döküntü,

Diğer kriterler;

- 1- Karın ağrısı (akut zeminde gelişen, yaygın abdominal ağrı)
- 2- Histopatoloji (IgA depolanmasının fazla olduğu lökositolastik vaskülit yada proliferatif glomerülonefrit)
- 3- Artrit/artralji
- 4- Böbrek tutulumu (proteinüri; >0,3g/24 saat ya da albumin/kreatin >30 mmol/mg veya mikroskopik hematüri ya da eritrositin büyük büyütmede >5 olması)

Bu kriterlere göre HSP tanısı, purpura mutlak kriter olmak üzere diğer 4 kriterden bir tanesinin olması ile konur (73). Henoch Schönlein purpurası klinik olarak palpabl purpura, eklem, gastrointestinal ve böbrek bulguları ile karakterizedir. Kesin

tanı için olguların %70-100'ünde cilt biyopsisinde IgA birikimi ve lökositoklastik vaskülit saptamak ve bu bulguları klinik bulgularla birlikte yorumlamak gerekmektedir (5).

Tam kan sayımı, kanama testleri, idrar tahlili, eritrosit sedimantasyon hızı, romatizmal belirteçler tanıda destekleyicidir. HSP'li olgularda GİS tutulumunu göstermede abdominal tomografinin önemli olduğu belirtilmektedir (74, 75).

HSP'nda küçük damarların vaskülit sonucu gelişen subserozal, submukozal ödem ve hemorajik infiltrasyon GİS duvarında kalınlaşmaya yol açar. Bu nedenle HSP'nda GİS tutulumunu göstermede non invaziv bir yöntem olan ultrasound özellikle önerilmektedir. Ultrasound ile barsak duvarında kalınlaşma, dilatasyon, hipomotilite ve intramural kanama gösterilebilmektedir. Bu yöntemle ayrıca intususepsiyon, perforasyon, obstrüksiyon, barsak iskemi ve infarktı gibi komplikasyonlar da kolaylıkla tanınabilmektedir (74).

HSP'nda endoskopinin GİS tutulumunun tanı ve tedavisinin belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir. Endoskopi sayesinde karın ağrısı nedeniyle başvuran HSP'li olgularda ciltte döküntü başlamadan önce bile GİS'deki vaskülitik değişiklikler gösterilebilmektedir. Endoskopi ile saptanan değişikliklerin mide ve duodenumda görülen mukozal vaskülit, ülser, purpura ve peteşiler olduğu belirtilmektedir. Özellikle duodenumun ikinci kısmında görülen mukozal lezyonların HSP'na özgü olduğu ve bu bulgunun deri döküntüsü olmayan olgularda tanıya yardımcı olabileceği de vurgulanmaktadır (76). GİS endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinde lökositoklastik vaskülit bulgularının görülmesinin HSP tanısında yardımcı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca vaskülit bulguları olmaksızın Ig A birikiminin gösterilmesinin de HSP tanısında değerli olduğu belirtilmektedir (76-78).

2.1.13. Ayırıcı Tanı

Döküntü, artrit, GİS ve renal bulguların birlikte değerlendirilmesi mümkün olduğunda HSP tanısı güç değildir. Bir semptom ağır bastığında ya da birden çok organ tutulumu fark edilemediği durumlarda tanı koymak zorlaşır (21, 22).

Henoch Schönlein Purpurası küçük damarları tutan lökositoklastik vaskülitir. 2005'te tanımlanan uluslararası konsensusa göre çocukluk çağı vaskülitleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (73).

I) Büyük damar vaskülitleri

Takayasu arteriti

II) Orta çaplı damar vaskülitleri

Çocukluk dönemi poliarteritis nodoza

Kutanöz poliarterit

Kawazaki Hastalığı

III) Küçük damar vaskülitleri

A-Granüloamatöz

Wegener's granüloatozis

Churg-Strauss sendromu

B-Non-granüloamatöz

Mikroskopik polianjitis

Henoch-Schönlein purpurası

İzole kutanöz lökositoklastik vaskülit

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit

IV) Diğer vaskülitler

Behçet Hastalığı

Enfeksiyon (Hepatit B-aracılıklı Poli Arteritis Nodosa), malignite veya ilaç alımına bağlı Hipersensitivite vaskülit

Bağ dokusu hastalıklarına eşlik eden vaskülit

Santral sinir sisteminin izole vaskülit

Cogan's sendromu

Sınıflandırılmamış

Ayırıcı tanıdaki başlıca vaskülitler; kriyoglobulinemik vaskülit, hipersensitivite vaskülit, hipo komplementemik ürtikeryal vaskülit, Wegener granüloatozu ve mikroskopik poliarterittir. Palpabl purpura, abdominal semptomlar, artrit, glomerülonefrit tüm bu sistemik vaskülit tiplerinde bulunabilir (73).

Kriyoglobulinemik vaskülitte başlıca; purpurik deri döküntüsü, artralji, hafif proteinüri, hematüri ile karakterize nefrit bulguları saptanır. Serum kriyoglobulin seviyesinde belirgin artış, Hepatit-C pozitifliği ve düşük kompleman seviyesi ile HSP' ndan ayrılır. Ürtikeryal vaskülit, tipik olarak özellikle ekstremitelerin proksimal kısımlarında ve gövdede yerleşim gösteren eritematöz makül ve plaklarla karakterizedir. Bu lezyonlar iyileşmeyle beraber purpura ve post-inflamatuvar pigmentasyon karakterini alır ve 24 saatten uzun seyir gösterir. Ürtikeryal vaskülitin

hipokomplementemik tipinde anjioödem, artrit, üveit, episklerit, obstrüktif akciğer hastalığı önemli bulgulardır ve multiorgan tutulum riski yüksektir. Bu tabloda C1q düzeyindeki düşüklük belirleyicidir (79).

Wegener granülomatozu ve mikroskopik poliarteritte IgG ANCA pozitifdir. Sitoplazmik ANCA (c ANCA) pozitifliği Wegener granülomatozunda görülürken, perinükleer ANCA (p-ANCA) pozitifliği mikroskopik poliarteritte daha sıktır (65). Hipersensitivite vaskülitini bir ilaca veya enfeksiyona maruziyet sonrası ya da idiyopatik olarak ortaya çıkan postkapiller venülleri tutan küçük damar vaskülitidir. Lökositoklastik vaskülit histopatolojisi gösterir. Klinik olarak ateş, ürtiker, artralji, lenfadenopati, yüksek sedimentasyon ve düşük kompleman vardır. HSP'ndan C3, C4 seviyesi düşüklüğü ve damar duvarında IgA saptanmaması ile ayrılır (22). Sistemik Lupus Eritematosus'da C3 düzeyi düşük, damar duvarında ve mezengiumda IgG ve C1q depolanması mevcuttur. Henoch Schönlein purpurası'nda serum C3 düzeyi genellikle normal, damar duvarında ve mezengiumda ise IgA depolanması görülür (29). HSP dışında normal deride IgA birikimi bulunan durumlar IgA nefropatisi, kronik alkol alımı, dermatitis herpetiformis, inflamatuvar barsak hastalığı, ankilozan spondilit, prostat ve bronkojenik maligniteler ve ilaçlara bağlı oluşan vaskülitlerdir (46).

HSP pediatrik inflamatuvar barsak hastalıkları arasında sayılmaktadır. GİS bulgularının apandisit, pankreatit gibi akut batın tablosuna neden olabilecek durumlardan, yersinia, klebsiella gibi bakteriyel enterokolitlerden, inflamatuvar barsak hastalıklarından ve malignitelerden ayırıcı tanısı yapılması gerekir (62). Renal bulguların ve birlikte olan diğer sistem bulgularının akut glomerulonefrit (postenfeksiyöz glomerulonefrit), nefrotoksisite veya diğer kronik renal hastalıklara neden olan diğer tablolardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir (5).

Okul öncesi yaş grubunda HSP akut skrotal ödem şeklinde bulgu verebilir. Bu tabloda testis torsiyonu ve epididimiorşit gibi önemli iki bulgu ayırıcı tanıda düşünülmelidir (80). İki yaş altı bebeklerde aniden başlayan ateş ve yaygın purpura varlığında HSP dışında Kawasaki hastalığı, meningokoksemi ve infantil hemorajik ödem ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (81).

Yukarıda tanımlanan klinik tabloların dışında sepsis ve başta idiyopatik trombositopenik purpura olmak üzere kanama diyatezinin bozulduğu hastalıklar öncelikle purpuraya neden olabilirler. Bu amaçla öykü, trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları ve kültür çalışmaları tanıda yardımcıdır. Henoch

Schönlein Purpurası'nda bu testler normal sınırlardadır. Sepsiste ise hastanın genel durumu kötüdür, yüksek ateş ve daha yaygın yerleşimli purpurik döküntü görülür (65).

2.1.14. Tedavi

HSP genellikle kendi kendini sınırlayan ve destek dışında özel tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Yumuşak diyet, hidrasyon ve vital bulguların takibi destek tedavi için yeterlidir (62). Henoch Schönlein purpurasının böbrek dışı bulguları için uygun semptomatik tedaviler verilmelidir. Eklem ağrıları genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisine yanıt verir, steroidler bu amaçla pek tercih edilmez (39). Aktif GİS kanaması olan hastalarda eklem bulgularına yönelik nonsteroid antiinflamatuvar tedavi sakıncalıdır. Hipertansiyon saptanan hastalar uygun antihipertansiflerle kontrol edilmelidir. Enfeksiyon varsa uygun antibiyotikoterapi verilmeli. Alt ekstremitte ödem için aşırı hareket kısıtlanır ve yüksekte tutma önerilir. Eğer skrotal ödem varsa skrotum elevasyonu ve dayanılabildiği kadar soğuk uygulama ağrıyı azaltır. Sistemik kortikosteroid tedavisine de yanıt alınır. Şiddetli kaşıntı olduğu zaman ve anjionörotik ödem geliştiği durumlarda antihistaminikler faydalı olabilir (62).

Ağır GİS komplikasyonlarında cerrahi müdahale gerekebilir. Cilt bulguları, karın ağrısı ve proteinüri 1-2 mg/kg/gün oral kortikosteroid tedavisine dramatik bir şekilde cevap verir. Kortikosteroid tedavisi artrit ve karın ağrısının gerilemesini sağlayabilir fakat hastalık süresi ve yinelenmesine katkısı gösterilememiştir. Erken dönemde tedaviye başlanması, sistemik bulguların gelişmesini önleyememektedir. Önceki ataklarda steroid uygulanmış olması daha sonra yeni nüks gelişimi riskini düşürmez (39). Faktör XIII 13 verilmesinin özellikle gastrointestinal tutulumu bulunanlarda yararlı olabileceği bildirilmektedir (21).

Az sayıdaki çalışmada böbrek tutulumu açısından yüksek riske sahip olgularda (7 yaş üstü, şiddetli GİS tutulumu, purpuranın uzun sürmesi) erken dönemde steroid tedavisinin böbrek hasarını önleyebileceği öne sürülmüştür. Her ne kadar mevcut bilgiler steroidlerin böbrek tutulumunu önlemede etkisiz olduğunu gösterecek kadar kesinleşen bir yaklaşım yoktur. Bir çalışmada, 20 HSP'lı olguya atak sırasında steroid verilirken, 30 olgu steroid almamıştır. Ataktan sonraki üç ay içinde her iki grupta böbrek tutulum oranları % 20 olarak bildirilmiştir. HSP atağı sırasında rutin verilen steroidin böbrek tutulumunu önlemediği sonucuna ulaşılmıştır (21). HSP atağı

sırasında böbrek tutulumunu azaltmak veya ağırlığını hafifletmek için rutin steroid uygulaması halen tartışmalıdır.

Ağır HSP nefriti acil bir durumdur ve uygun tedavi yapılmalıdır. Böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığında böbrek biyopsisi gerekir. Tedavinin yönünü böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler. Eğer biyopside % 50' den fazla kresentik glomerül saptanmışsa ciddi bir tedaviye hemen başlanması gerekmektedir. Metilprednizolon 30 mg/kg/doz'dan toplam 1 gramı geçmemek üzere intravenöz birkaç saatte uygulanır. Günaşırı 3 veya 5 kez uygulanır. Son bolus uygulamadan sonra kortikosteroidler 1–2 mg/kg dozda kullanılmaya devam edilir. Tedavinin süresine hastalığın gidişine göre karar verilir. Sekiz haftalık kortizon tedavisine yanıt vermeyen olgularda azotioprin ve siklofosfamid gibi immünoşüpresif ilaçlar tedaviye eklenmelidir (3). Şiddetli HSP nefritinde, trombotik olayların varlığında ve antikardiolipin ve antifosfolipid antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler (aspirin 80 mg/gün) tedavide faydalı olabilir (62).

Ağır böbrek tutulumu olan vakalarda plazmaferez, Faktör XIII konsantresi ve ürokinaz ile yapılan denemeler de vardır. Yapılan retrospektif bir çalışmada 17 hastanın 14'ünde ciddi böbrek tutulumu (% 30-100 kresent oluşumu), 3'ünde serebral vaskülit tespit edilmiş ve bu hastalara plazmaferez, steroid, azotioprin ve siklofosfamid kombinasyonu uygulanmıştır. Serebral vaskülitli olan 3 hastanın hepsi iyileşmiş, tedaviye hastalığın birinci ayında başlanan 9 nefritli hastanın hepsi ve bir aydan geç başlanan 6 nefritli hastanın biri tedaviye yanıt alınmış, 5 hastada son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir (82). HSP nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği geliştiğinde periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekir. Kronik böbrek yetmezliği oluştuktan sonra böbrek transplantasyonu bir tedavi seçeneğidir. Transplante böbrekte HSP nefritinin nüksü nadirdir (29).

Henoch Schönlein nefritinde tedavi protokolleri küçük serilere dayanmaktadır ve hiçbirinin üzerinde yaygın bir uzlaşma sağlanamamıştır. Yüksek doz intravenöz pulse metilprednizolonun, azotioprin veya siklofosfamidle kombine edilmesinin ağır nefritli hastalarda faydalı olacağını göstermektedir (39)

İzole hematürisi ve/ veya hafif proteinürisi olan hastaların tedavilerinde kesin bir fikir birliği yoktur. Hafif semptomu olan hastalarda tedavi edilen ve tedavi edilmeyen bazı çalışmalarda fark bulunmamıştır. Ciddi böbrek tutulumu olan hastalarda ise şuan tedavi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Yüksek doz metil prednizolon, siklofosfamid, azotioprin ve siklosporin A gibi immünoşüpresifler ciddi ve hızlı ilerleyen

kresentrik glomerülonefrit tedavisinde kullanılmıştır. Fakat bu çalışmaların çoğu kontrollü çalışmalar olmadığı için net bir tedavi şekli geliştirilememiştir (83, 84).

HSP'nin çeşitli durumlarında önerilen tedavi seçenekleri özetlenecek olursa (85);

Tablo 2.6. HSP'da kliniğe göre tedavi seçenekleri

Bulgular	Destek tedavisi	NSAİD	Kısa süreli oral KS	IV KS	IV yüksek doz KS	KS + IS	Plazmaferez
Döküntü ve artrit	+	+					
Döküntü ve hafif ödem	+	+					
Döküntü ve ciddi ödem	+		+				
Ciddi kolik karın ağrısı	+		+				
Karın ağrısı+ bulantı ve kusma	+			+			
Skrotal veya testiküler tutulum	+		+				
Nefrotik düzeyde proteinüri	+				+		
Hızlı ilerleyici nefrit	+					+	+
Pulmoner kanama	+					+	+

2.1.15. Prognoz

Henoch Schönlein purpurası genellikle iyi seyirli ve bulguları kendiliğinden gerileyen bir hastalıktır. HSP' nda prognozu belirleyen esas faktörler, erken dönemde olan böbrek tutulumunun derecesi, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde gelişen komplikasyonlardır. Hastalığın bulguları genellikle ilk on gün içinde geriler, fakat bilinen iyileşme süresi ortalama 4-6 haftadır. Hastalığın bir özelliği de olguların % 50' sinde birkaç yıl sonraya kadar sistem bulguları tekrarlayabilir (3). Özellikle cilt döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlamaya eğilimindedir. Döküntünün tekrarlaması prognozu olumsuz yönde etkilemez, ancak ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme riskinin arttığı bildirilmiştir (5).

Karın ağrısı olan hastalarda ağrının aniden şiddetlenmesi durumunda intüsussepsiyon, barsak infarktı, perforasyon, pankreatit ve safra kesesi hidropsundan şüphelenilmelidir. Çocuklarda HSP'de barsak duvarı ödemi veya submukozal

hematoma bağlı gelişen intüssüepsiyon %2 sıklığında görölürken, diğer GIS komplikasyonları oldukça nadirdir (4).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %1-5'inden HSP' na bağlı böbrek tutulumunun sorumlu olduğu belirtilmiştir (54). Tüm HSP hastaları gözönüne alındığında kronik böbrek yetersizliği hastaların %1'inden azında ortaya çıkar (32, 86). Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek zordur. HSP' nda böbrek tutulumuna bağlı sebeplere bağlı mortalite %1-3'tür. Non-nefrotik sınırlarda proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 3-6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15' inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun dönem yakından takip edilmelidirler. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra % 40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, % 20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği görölür. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir (65).

HSP'de böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile sonucu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (47). Hastalık başlangıcında böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Böbreğin histolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmı iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulguları tespit edilebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görölmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır (29). Yapılan diğer çalışmalarda izole hematüri ya da proteinüri ile başvuranların %11-13'ünde, nefritik ya da nefrotik sendrom ile başvuranların %35-44'ünde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği gözlenmiştir (87).

HSP' da gelişen komplikasyonlar tablo 2.7'de özetlenmiştir (88);

Tablo 2.7. HSP komplikasyonları

Renal	Gastrointestinal
Glomerülonefrit Hemorajik sistit Nefrotik sendrom Renal yetmezlik Üreteral obstruksiyon	Bağırsak infaktı Bağırsak perforasyonu Duodenal obstruksiyon Gastrointestinal kanama İntestinal striktür İntusepsiyon
Pulmoner	Santral Sinir Sistemi
Alveolar kanama İnterstisyel infiltrasyon Pulmoner efüzyon	Afazi Ataksi Serebral hemoraji Korea Kortikal körlük Nöropati Parezi Nöbet
Diğerleri	
Anterior üveit Myokardit Myosit Orşit Skrotal ödem Testiküler torsiyon	

2.2. Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektron bulunduran atom ya da moleküller serbest radikaller olarak tanımlanır. Serbest radikaller pozitif, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olarak bulunabilirler. İleri derece reaktif moleküller olup, bir başka radikalın aynı durumdaki elektronu ile eşleşerek kararlı hale gelmeye meyillidirler. Bu nedenle serbest radikaller, elektron alıcı veya elektron verici özelliklere sahiptir (89).

Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir dengede bulunur ve bu bozulmadığı sürece organizma bundan etkilenmez. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulduğu durumlarda; hücresel metabolizma işleyişi bozulur ve oluşan moleküllerin yıkımı ile kalp, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi hayati fonksiyona sahip organlarda doku hasarı gelişir (89, 90).

2.2.1. Serbest radikallerin oluşumu

Aerobik organizmalarda oksijen kullanımıyla serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu organizmalarda oksijen radikalleri dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de meydana gelir (89).

Serbest radikaller homolitik bölünme, heterolitik bölünme, normal bir molekülden elektron kaybı veya normal bir moleküle elektron eklenmesi gibi yollarla oluşabilir.

Oluşan önemli serbest oksijen radikalleri;

1. Superoksit anyon radikali (O_2^-)
2. Hidroksil radikali (OH^-)
3. Hidrojen peroksit (H_2O_2) (Radikal değildir, fakat radikal oluşturmaya meyillidir)
4. Singlet oksijen ($^1O_2\uparrow\downarrow$) (89).

2.2.2. Reaktif oksijen türleri (ROT)

Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son ürün olan suya dönüştürülür. Bu sırada hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlar. Bu dönüşüm sırasında oksijenin yaklaşık % 1- 3'ü tam olarak suya dönüşemez ve radikal haline geçer; O_2^- , H_2O_2 ve OH^- oluşur (89, 91).

2.2.2.1. Süperoksit anyon radikali (O_2^-)

Aerobik hücrelerin hemen hemen tümünde oksijenin bir elektron alıp indirgenmesi sonucu kararsız bir yapı olan O_2^- oluşur (89).

Süperoksit, bir serbest radikal olmasına rağmen kendisi direk olarak fazla zarar vermez. H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasından dolayı önem kazanır. Aynı zamanda O_2^- mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)' in okside nikotinamid adenin nükleotid (NAD⁺)' e okside olması ile de oluşmaktadır (89).

2.2.2.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit esas olarak radikal olmamasına rağmen ROT içinde yer almasının nedeni süperoksit ile reaksiyona girip en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan OH⁻'ini oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek H₂O₂ meydana getirir. Biyolojik sistemlerde H₂O₂'in asıl kaynağı oksijenin dismutasyonu ya da oksijenin doğrudan indirgenmesi sonucu oluşmasıdır (89).

2.2.2.3. Hidroksil radikali (OH⁻)

Yüksek derecede reaktif bir oksidan radikal olan hidroksil radikali iki yolla oluşur. Birincisi H₂O₂ geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle (Fenton Reaksiyonu) meydana gelir. İkincisi suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu meydana gelir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştugu yerde büyük hasara sebep olur. Radyasyona maruziyet sonrası dokularda, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilir ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağ oluşmasına neden olmaktadır. Deoksiribo nükleik asit (DNA)'in pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, ve zincir kırılmaları gerçekleşebilir. Hidroksil radikali hücre zarında lipid peroksidasyonunu başlatıp zar yapısını bozar ve zarın geçirgenliğini artırarak hücrenin ölümüne neden olabilir (89, 92).

2.2.2.4. Singlet oksijen (¹O₂)

Reaktivitesi çok yüksek bir ROT olan singlet oksijen (¹O₂), ortaklanmamış elektronu olmadığından non-radikal reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu oluşabildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur. Poliansature yağ asitleri ile tepkimeye girer ve yarı ömrü uzun olan peroksil radikalini meydana getirir. Hidroksil radikali gibi etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (91).

2.2.3. Reaktif nitrojen türleri (RNT)

2.2.3 1. Nitrik Oksit (NO[•])

Nitrik oksit bir eşlenmemiş elektrona sahip serbest bir radikaldir. Yarı ömrü 10-20 saniyedir. Nitrik oksit unstabil, inorganik, renksiz ve oksijen yokluğunda suda çözünebilen bir gazdır (89, 92-94).

NO[•] endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak da bilinir, düz kas gevşemesinde görevli biyolojik ve fonksiyonel bir moleküldür. Bununla beraber NO[•] sinir iletimi, kan basıncı düzenlenmesi, savunma mekanizması, kas gevşemesi ve bağışıklık düzenlenmesi gibi birçok farklı fizyolojik süreçde önemli bir sinyal molekülüdür. Düşük konsantrasyonunda ortamda oksijen varlığında bile kararlılığını koruyabilir. Nitrik oksit radikali damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi katalizörlüğünde L-arjininden sentezlenir (95).

2.2.3.2. Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

Nitrik oksit sentaz NO[•] ve sitrüllinin endojen olarak L-arjinin amino asidinden sentez edilmesinde katalizör olarak görev alan bir enzimdir. Farklı formları bulunabilir; nöral NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS). nNOS ve eNOS yapısal NOS (cNOS) olarak adlandırılırken, iNOS uyarımlarla indüklenebilen NOS olarak adlandırılır. Nitrik oksit üretimi endotoksin ve proinflatuar sitokinleri arttırdığı gözlenmiştir. İndüklenebilir NOS vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve farklı parankim hücrelerine sahip hücrelerce eksprese ve aktive edilir (11).

2.2.3.3. Peroksinitrit (OONO[•])

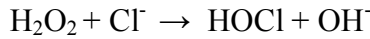
Nitrik oksit ve süperoksit radikallerinin reaksiyonu ile oluşan peroksinitrit önemli bir biyolojik oksidandır. Bu reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlendiğinde 4 kat daha hızlı gerçekleşmektedir. Peroksinitrit oluşumu normalde çok az iken, NO[•] ve süperoksitin konsantrasyonunun artmasıyla ve/veya SOD aktivitesinin azalmasının görüldüğü patolojik olaylarda OONO[•] oluşumu belirgin olarak artar. Ayrıca NO[•] ve süperoksit farklı hücrelerden de salıverilip ONOO[•] oluşturabilirler. Peroksinitrit ve OH[•] hücre membran lipid peroksidasyonuna, DNA ve çok sayıda enzim

proteininin oksidasyonuna neden olur. Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre mebranının akışkanlığını, elastikiyetini ve geçirgenliğini azaltarak membran bütünlüğünü bozar. Bu radikaller, hücre içindeki Ca^{2+} seviyesini sürekli artırıp mitokondrial solunum ve elektron transport zincirinin inhibisyonu, ATP üretiminin azalması ve radikal üreten enzimlerin aktivasyonu ile hücre üzerinde sitotoksik etki gelişimine neden olur (92, 96).

2.2.4. Radikal olmayan toksik metabolitler

2.2.4.1. Hipokloröz asit (HOCl)

Myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla fagositik hücrelerde bakteri ölümünde önemli rolü bulunur. Nötrofillerdeki miyeloperoksidaz enzimi ile O_2^- dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit, klorür iyonu ile birleşip HOCl'ye dönüşür. HOCl güçlü anti bakteriyel etkiye sahiptir (97).



2.2.5. Oksidatif ve Nitrosatif Stres

Oksijenin radikale dönüşmüş hali organizmada oksidatif stres oluştururken NO. ve ondan türeyen reaktif nitrojen türleri (RNT)'nin artan miktarları organizmada nitrosatif strese neden olur. Nitrik oksit, oksijen radikalleriyle tepkimeye girer veya oksijenli ortamlarda oksitlenip, kendisinden çok daha reaktif türleri oluşturur. Fazla miktarda oksijen radikali üretiminin neden olduğu etkilere genel olarak oksidatif stres denirken, NO reaktif türlerinden kaynaklanan toksik etkilere de nitrosatif stres denir ve bu ikisini birbirinden ayırmak imkânsızdır ve birbirleri ile sürekli etkileşim halindedirler. Protein, nükleik asit ve glutatyon gibi antioksidanların reaktif türlerle modifikasyonu nitrosatif stres olarak değerlendirilir ve nitrosatif stres ile inflamasyon nörotoksitesite ve iskemi gibi patolojik vakalarla bağlantılı olduğu bulunmuştur (89, 93).

Nitrik oksit organizmada yaygın olarak bulunan ve birçok biyolojik olayda önemli role sahip bir radikaldir. Tam anlamıyla radikal özelliği taşımayıp paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomundan gelse de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olmuştur. Sonuç olarak bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskı altında olduğundan oldukça uzun ömüre sahiptir (93, 94). Nitrik oksit

farklı ajanların uyarısı ile monositler, mast hücreleri, makrofajlar, kupffer hücreleri ve nötrofiller gibi birçok farklı hücre tarafından üretilmektedir. Vazodilatasyon vasküler permeabilitedeki değişim ve ekstrasvazyon, lökosit aktivasyonu gibi inflamasyonla beraber görülen pek çok olayda önemli bir rolü bulunur. Oksidatif stres varlığında NO apoptozisi, sitotoksitesi, mutagenizi ve DNA hasarını artırıcı etkisi bulunur. Ayrıca NO demir-sülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirerek mitokondrial solunumu bozucu zararlı etkilere sahiptir (98). Nitrik oksit ile reaktif oksijen türevleri reaksiyona girerek kısa yarı ömre sahip olan peroksinitriti oluşturur ve bu da ileri dekompozisyon ile hidroksil radikalini oluşturur. Ayrıca peroksinitrit de tirozin gibi fenolik aminoasitleri nitrolayarak toksik nitro-türevleri (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp-damar hastalıklarında rol oynayabilmektedir (99).

2.3. Serbest radikallerin kaynakları

2.3.1. İntrasellüler / Endojen Kaynaklar

Solunum yolu ile alınan oksijenin %1-5'i birçok fizyolojik olay sırasında organizmada küçük miktarlarda serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerine dönüşmektedir. Bu radikaller, antimikrobiyal savunma ve sinyal iletimi gibi farklı işlevlerde rol oynadıktan sonra antioksidan savunma sistemleri tarafından temizlenirler. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Özellikle mitokondriyal elektron transport zinciri endojen kaynaklı radikallerin olduğu en önemli yerdir (100-102). Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda serbest radikal üretimi, membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan oluşur. Elektron transport sistemlerinin aktivitesi sırasında sadece oksijen türevi radikaller meydana gelirken, ksenobiyotiklerin metabolizmasında buna ek olarak yüksek toksik özelliğe sahip karbon merkezli radikaller de meydana gelebilir. Nükleer membranda oluşan radikaller özellikle DNA hasarına sebep olabilir (89). Peroksizomlardaki D-aminoasit oksidaz, urat oksidaz, L-hidroksilizin oksidaz ve yağ asidi açıl-CoA oksidaz gibi oksidazlar hücredeki önemli hidrojen peroksit kaynağıdır. Ancak katalaz aktivitesi çok yüksek olduğundan bu organelden sitozole ne kadar H₂O₂ geçtiği tam olarak bilinmemektedir (103).

2.3.2. Biyolojik / Ekzojen Kaynaklar

Ekzojen yani dışarıdan alınan kaynakların başında sigara, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, alkol, güneş ışınları, stres, X-ışınları ve yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler gelmektedir (89).

Kimyasal ve organik maddelerin yanmasıyla özel maddeler açığa çıkar ve bunların da radikallerin olası kaynakları ve taşıyıcıları olduğu düşünülmektedir. Sigara dumanı, akciğerlere alınan yanmış bir organik materyaldir. Sigara dumanı gaz fazının, in vitro ortamda poliansatüre yağ asitlerinin otooksidasyonu başlattığı gösterilmiştir (102). Sigara dumanında bulunan NO₂ ilk formu olan NO[•]'e dönüşürken, hemoglobinin hem demiri ile oldukça hızlı reaksiyona girerek eritrositlerde methemoglobin konsantrasyonu artışına kan hücrelerinin oksidasyona uygun hale gelmesine sebep olur (89).

2.4. Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri

2.4.1. Lipitler üzerine etkileri

Biyomoleküllerin büyük grubu serbest radikallerden etkilenirler, ancak lipitler en hassas olup, en kolay etkilenenidir (89). Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO) oluşması, reaktif oksijen türevleri (ROT)'un neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna nonenzimatik lipid peroksidasyonu denir.

Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenaldir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

MDA; Lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir, kanda ve idrarda ortaya çıkar. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon

alış verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, Deoksiribonükleikasitin (DNA) nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojenik etki oluşturur (104-106).

2.4.2. Proteinler üzerine etkileri

Lipitlere kıyasla proteinler radikallerin zararlı etkilerine karşı daha düşük hassasiyete sahiptirler (89). Serbest radikallerin proteinlere verdiği zarar, şayet radikal yığılımı varsa hücrenin hayatını önemli derecede etkiler. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine, duyarlı aminoasitlerin protein yapısındaki kompozisyonlarına ve oluşan hasarın onarılabiliğine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler ve merkezi karbon içeren sülfür radikalleri meydana getirirler (9).

Proteindeki hasar bu karbon merkezli radikallerdeki karbonillerin ölçülmesi ile hesaplanabilir. Protein temel yapısındaki değişme, antijeniten değişimine ve proteolize yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girerek enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilirler (89, 90, 107).

2.4.3. Karbohidratlar üzerine etkileri

Serbest radikallerin karbohidratlar üzerindeki etkileri hücresel reseptör fonksiyonlarını değiştirmek şeklindedir (108). Glukoz otooksidasyon sonucu, taşıyıcı metallerin de varlığında kısmen radikal olan anyonlar oluşur. Bu radikaller sonrasında O_2^- indirgeyerek O_2^- anyonunu oluştururlar. Bunlar taşıyıcı metaller varlığında oldukça reaktif olan HO^- radikalini H_2O_2 ' e dönüştürebilir (92). Oluşan okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilme yeteneğine sahiptirler (89).

2.4.4. DNA Üzerine etkileri

Oksidatif stres DNA'yı serbest radikal hasarına maruz bırakır ve hücrede mutasyon ve ölüme sebep olur. Vücudumuzdaki her hücrenin günlük 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. Sağlıklı bireylerde DNA hasarı ve onarımı arasında denge mevcuttur, bu durumda bile çok düşük düzeylerde de olsa hasar saptanabilmektedir (89, 93, 109). Hasarın oluşabilmesi için serbest radikallerin spesifik yerlere yüksek konsantrasyonda bağlanarak, zincir kırılmalarına yol açmaları veya replikasyon olmadan önce tamir sistemlerini etkisiz hale getirerek mutasyonlara yol açmaları gerekir (9).

2.5. Serbest Radikallere karşı Savunma Mekanizmaları

Vücutta çeşitli toksik maddelerin etkisi ile oluşan oksidan ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) zararlı etkilerini uzaklaştırmak ve dokuda oluşturdukları hasarı tamir etmekle görevli olan mekanizmalardır (9, 10). Başlıca etki mekanizmaları lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmaları, hidroksil radikallerini temizleyip lipid peroksidasyonunun başlamasını önlemeleri, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirmeleri, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüştürülmesinde etkin rol almaları ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikaller ile reaksiyona girip zinciri kırmaları olarak özetlenebilir. Antioksidanlar konumlarına göre intraselüler ve ekstraselüler olmak üzere iki grupta incelenirler. En belirgin özellikleri çok az konsantrasyonlarda bile, okside olan substratlara oranla, substratın oksidasyonunu geciktirip, inhibe etmeleridir (11).

Antioksidanlar ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin C, E, A, betakaroten, metalotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, adenzin, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, s-adenozil-L metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksid dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrikoksid sentaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu grubun örnekleridir (89, 110). Etkilerini antioksidan toplama (scavenging), baskılama (quencher), onarma (repairing) veya zincir kırma (chain breaking) reaksiyonları şeklinde gösterirler (111).

2.5.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

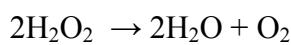
İlk olarak inek eritrositinde saflaştırılan SOD süperoksit radikallerinin H_2O_2 ve O_2 'ne dismutasyonunu sağladığı bildirilmiştir (13).

$(2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2)$ SOD bütün aerobik organizmalarda bulunur. Anaeroblarda bulunmaz veya çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar (112).

Metal içeriklerine göre Cu/Zn, manganez (Mn) ve demir (Fe) olmak üzere 3 tip SOD tarif edilmiştir. Örneğin Fe-SOD mikroorganizmalarda (örneğin E. Coli'nin plazmasında) ve bazı bitkilerde bulunmaktadır (113). SOD insanlarda özellikle beyinde, karaciğerde, kalpte, eritrositlerde ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere 3 formda bulunur; sitozolik Cu-Zn SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve ekstraselüler SOD. Ekstraselüler SOD; dokular arası boşluklarda ve intrasellüler sıvılarda bulunur ve plazmadaki, lenfteki ve sinoviyal sıvılarındaki SOD aktivitesinin geneline meydana getirir (114). SOD izoformları dokudan dokuya farklı şekilde dağılım gösterir. İskelet kasında toplam SOD aktivitesi mitokondride %15-35 iken geriye kalan %65-85'lik kısmı sitozolde gerçekleşir (115). SOD'nin bakteriyel yaralanmada, oksidatif metabolitler tarafından oluşturulan hasarda koruyucu etkisi bulunur. SOD dışarıdan verilirse süperoksit oluşturucu enzim sistemlerinin veya aktive fagositlerin yol açtığı hücre ve doku yaralanması önlenir. Süperoksitin yol açtığı hasara karşı koruyucu bir rol oynar (116, 117). Dışardan SOD verilmesi süperoksit oluşturucu enzim sistemlerinin veya aktive fagositlerin yol açtığı hücre ve doku yaralanmasına engel olur (113).

2.5.1.2. Katalaz (CAT)

İlk kez 1937' de Sumner ve Dounce tarafından sığır karaciğerinden kristal şeklinde izole edilmiştir (118). Hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğun olarak bulunur. Beyin, kalp, iskelet kasları ise düşük miktarlarda katalaz ihtiva eder. Katalaz ve glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksidi su ve atomik oksijene indirgemektedirler (12).



Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) aynı fonksiyona sahip olmasına rağmen substrat olan H_2O_2 'e farklı affinite gösteren enzimlerdir. Memelilerdeki GPx'in H_2O_2 'e afinitesi katalaza kıyasla düşük konsantrasyonlarda bile çok daha yüksektir (119).

Dokuların katalaz aktivitesi çoğunlukla değişkenlik gösterir. Genelde karaciğer ve böbrekte minimal olarak da bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda temelde mitokondri ve peroksizomlarda bulunur (9). Eritrositlerde çözünmüş olarak mevcuttur. Kandaki katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır (98).

2.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Bu enzimin katalizlediği reaksiyon $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$ şeklindedir (120). GPx, dört atom selenyum bağladığından dolayı seleno-sistein bileşiği sınıfına girer ve katalitik aktivitesini bu özelliği sağlar. Ko-substrat olarak glutatyon gereksinim duyar (12). GPx başlıca sitozolde ve mitokondride bulunur. Eritrositlerde mitokondri olmadığı halde yüksek aktivitede GPx mevcuttur. GPx, H_2O_2 'yi ve lipit hidroperoksitlerini indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksidasyonu yoluyla uzaklaştırır. Sitozolik hasara karşı etkin bir koruyucu mekanizma sağlar. GPx aktivitesindeki azalma H_2O_2 'nin artmasına ve hücre hasarına neden olur (120). GPx'in türe ve dokulara bağlı değişkenlik gösteren, H_2O_2 'nin metabolizmasına katılmayıp organik peroksitleri detoksifiye eden, özellikle rat barsaklarından izole edilen selenyumsuz çeşidi de bulunmaktadır (113). GPx, katalaz ile aynı fonksiyonu gösterir. Ancak hücre içi dağılım açısından farklılık bulunur. GPx düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında etkili olup, lipit hidroperoksitlerini uzaklaştırmada katalazdan daha etkili bir role sahiptir ve oksijen hasarına karşı katalazdan daha fazla koruyucu etki gösterir (9).

2.5.1.4. Glutasyon S-Transferazlar (GST)

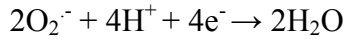
İnsan vücudunda çoğu dokuda geniş dağılımı olan ve birçok işleve sahip, geniş spektrumlu ve substrat özelliği taşıyan bir enzimdir (121). Glutasyon S-transferaz potansiyel toksik kimyasallara maruz kalan canlı organizmada savunma işlevi görür. Detoksifikasyon işlevini glutatyonun -SH grubu ile alakalı bileşiklerin elektrofilik bölgelerini nötralize edip gerçekleştirir ve oluşan merkaptonürik suda çözülen bir bileşiktir idrarla vücuttan atılır (122).

2.5.1.5. Glutasyon Redüktaz

Glutasyonun oksitlenmiş formu glutasyon disulfittir (GSSG). Glutasyon sitozolde, çekirdekte ve mitokondride bol miktarlarda mevcuttur. Bu antioksidan hücre kompartmanlarındaki çözünen başlıca antioksidandır (123). Glutasyon redüktaz, glutasyon peroksidaz aracılığıyla, hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü katalize eder (124).

2.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Elektron transfer zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz superoksit radikalini suya çevirerek etki eder (89).



2.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit (C Vitamini): Suda eriyen Vitaminlerdendir. C vitaminin esas rolü indirgeyici etkisinin olmasından kaynaklanır. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olup organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev alır, sulu fazlarda zincir kırıcı antioksidan olarak superoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorik asit, aköz peroksil radikalleri ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (125). C vitamini hem $O_2^{\cdot-}$ ve OH^{\cdot} radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidandır, hem de tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüştürülmesini sağlarken kendisi de dehidroaskorbata okside olur. C vitamini eksikliğinde tokoferoksil radikalleri oluşur, bunları tokoferole dönüştürmek için GSH ile reaksiyona girer ve hücredeki GSH miktarını azaltır. Araştırmalara göre lipit moleküllerinin oksidasyonu ile oluşan lipit peroksitlerinin sulu ortamlarda çözünmesinde de C vitaminin antioksidan etkisinin rol aldığı ileri sürülmektedir. Ayrıca C vitamininin bazı biyolojik sistemlerde lipozomal metil linoat misellerinin oksidasyonunu baskılamada görevli olduğu düşünülmektedir (126).

Glutasyon: Önemli bir hücre içi antioksidandır ve hücre dışı mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Karaciğerde üretilen bir peptittir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşmaktadır. Proteinlerdeki -SH gruplarını redükte ederek bu grupları oksidasyondan korur. GSH serbest radikaller ve peroksitlerle

reaksiyon sonrası hücreleri oksidatif stresden korumaktadır (127). Hücredeki GSH konsantrasyonu milimolar oranlardadır ve organların fonksiyon ve oksidatif kapasitesine göre organ ve hücre içi dağılımı farklılık gösterir. En yüksek GSH konsantrasyonu karaciğerde bulunur (128).

α -Tokoferol (Vitamin E): Hücrelerde bulunan yağda çözünen ana antioksidandır. Vitamin E, insan vücudu için esansiyel olan bir antioksidan bileşiktir (129). Lipit zincirini kırarak etkisini gösterir. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında E vitamini konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (130).

Karotenoidler: Lipit ortamda çözünür. β -karotenin A vitamininin öncül maddesidir ve O_2^- bastırma, temizleme ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşip antioksidan görevi gibi fonksiyonları bulunur (89). Reaktif oksijen türleri ile güçlü bir etkileşime girer, bitkisel ve hayvansal organizmalarda potansiyel serbest radikal giderici olup O_2^- yakalar ve lipit antioksidanı olarak görev yaparlar (131).

Melatonin: Melatonin pineal bezden salgılanan lipofilik özellikte, indol yapısında bir nöro-hormon olup, güçlü bir endojen serbest radikal toplayıcısı olup bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Hidroksil serbest radikallerini ortadan kaldırır. Hücre çekirdeğine girebilmesi nedeniyle DNA'yı serbest radikallerin etkisinden korur. Melatonin, klinik açıdan antikanserojen ve antioksidan etkileri olan bir ajandır (132).

Polifenoller: Aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır (89).

Seruloplazmin: Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe ederek etki gösterir (96).

Ürat: Endojen olarak serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan olarak davranır. Lipit radikallerine etkisiz olan ürik asit normal plazma derişiminde hidroksil, süperoksit, peroksit radikallerini ve singlet oksijeni detoksifiye ederek etkisini gösterir. Bunun yanı sıra C vitamini oksidasyonunu da önler (89).

Transferrin ve Laktoferrin, Ferritin: Bu moleküller demiri bağlayarak serbest radikal oluşumuna engel olurlar. Ferritin dokulardaki demiri, transferrin dolasındaki demiri ve laktoferrin de lökositlerdeki demiri bağlayarak etkisini gösterir (133).

Albümin: Her bir molekülünde bir tane sülfhidril grubu taşıdığı için kendi başına serbest radikallere karşı koyar ve primer olarak ekstraselüler antioksidan savunma sisteminin ana üyesidir (134). Albümin, bakır iyonlarını bağlayarak süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı şeklinde antioksidan özellik gösterir (98).

Bilirübin: Hem katabolizması sonucu oluşur ve albümine bağlı taşınır. Süperoksit ve hidroksil radikallerini toplar. Zincir kırıcı antioksidan olarak da görev alırlar (89).

Ayrıca; selenyum, sistein, laktoferrin, sitokinler, demir şelatörleri, oksipürinol, mannitol, probukol, desferroksamin de enzim olmayan antioksidanlara örnek olarak gösterilebilir (135).

2.6. Henoch-Schönlein Purpurası ve Oksidatif Stres

HSP, küçük damarları etkileyen generalize sistemik inflamatuvar vaskülitir. HSP patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber antijenik uyarılara karşı gelişen immunkompleks reaksiyonundan kaynaklanan, IgA ilişkili inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Küçük damarlarda immunkompleks birikimi, polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofajları da içeren inflamatuvar hücrelerini aktive eder ve, oksidatif stres ile lipid peroksidasyonunu tetikleyen reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine neden olur (14). ROT, oksijen metabolizması sırasında küçük miktarda üretilir ve antioksidan metabolizması tarafından uzaklaştırılır. Oksidanların artması ve antioksidanların azalması, nihayetinde dokulara zarar veren oksidatif stresi ortaya çıkarır. HSP, oksidatif stresin önemli olduğu hastalıklardan biridir (14, 15).

Böbrek bol kanlanan vasküler bir organ olduğu için nötrofillerin ve immünkomplekslerin kolaylıkla ulaşarak inflamasyonu başlatabilecekleri bir yapı olmasının yanısıra ROT'u üretebilecek diğer hücreler olan endotelial ve mezenjial hücrelerden de zengin bir organdır. Bu nedenler böbrekleri oksidatif hasara karşı diğer organlara göre daha duyarlı kılar ve glomerulonefritler, vaskülitler, toksik nefropatiler, piyelonefrit, akut böbrek yetersizliği gibi birçok böbrek hastalığının patogenezinde oksidatif hasarın rolü bulunabilir (136). Oksidatif hasarın, diğer inflamatuvar

hastalıklarda olduğu gibi HSP'nin patogenezinde de bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Gürses ve ark. (137) yaptığı çalışmada HSP hastalarında MDA seviyesi, iyileşme dönemi ile kontrol grubundakilere kıyasla, aktif safhada belirgin olarak arttığı saptanmış ($p<0.05$). Total antioksidan durum seviyeleri, kontrol grubundakilere kıyasla HSP'nin aktif safhasında azalmış ve iyileşme döneminde artmıştır ($p<0.05$). Gastrointestinal sistem, renal ve eklem tutulumu olan HSP hastalarının hem aktif safhasında hem de iyileşme döneminde, MDA ve total antioksidan durum seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak HSP vaskülit patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Demircin ve ark. (136), yaptıkları çalışmada HSP'li hastalarda SOD aktivitesi ile MDA düzeyleri bakılmış ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. SOD aktivitesi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmayıp, ancak hastalığın aktif döneminde alınan MDA düzeyi böbrek tutulumu olanlarda en yüksek, böbrek tutulumu olmayanlarda daha düşük ve kontrol grubunda en düşük düzeyde saptanmıştır. Bu çalışmada oksidatif stres ve özellikle lipid peroksidasyonunun HSP patogenezinde ve böbrek hasarı gelişiminde önemli bir rolü olduğu kanısına varılmıştır.

Kumkayır ve ark. (138) yaptığı çalışmada oksidatif stres belirteçleri değerlendirildiğinde HSP'nin aktif döneminde paraoksanaz aktivitesi ve total antioksidan kapasite, iyileşme dönemi ve kontrol grubuna kıyasla düşük, yine aktif dönemde malondialdehit seviyesi ise, iyileşme dönemi ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgular hastalığın aktif döneminde otoenflamatuar bir sürecin başladığı, bu sürece de oksidatif stresin katkıda bulunduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

“Henoch schönlein purpura tanısı almış hastalarda oksidatif stres biyomarkırlarının değerlendirilmesi” isimli bu çalışma, 08,06,2015 tarih ve 15 karar nolu KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul kararına uygun olarak, 2014 - 2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalında yürütüldü. Tüm olgular çalışma öncesinde bilgilendirildi ve onayları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

Hasta grubu için

- Avrupa Romatizma Birliği HSP tanı kriterlerini karşılaması
- Çalışma öncesi NSAİD (Non steroid anti inflamatuvar ilaç) kullanmamış olması

Kontrol grubu için

- HSP hastası olmaması
- Sistemik bir hastalık öyküsü olmaması
- Yakın zamanda akut enfeksiyon ve NSAİD kullanım öyküsü olmaması

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniğine 2014 - 2015 tarihleri arasında başvuran ve HSP tanısı alan 10’u kız, 13’ü erkek toplam 23 kişi hasta grubu olarak alındı. Çalışmanın kontrol grubuna ise çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran hasta grubuyla aynı yaş grubunda olan, kendisinde veya ailesinde bilinen erken yaş iskemik kalp hastalığı, lipid metabolizma bozukluğu, hipertansiyon, immünolojik bozukluk, metabolik rahatsızlık vs. olmayan 20 sağlıklı çocuk alındı.

HSP tanısı Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) HSP tanı kriterleri esas alınarak tanı konuldu;

Mutlak kriter: Palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olan döküntü,

Diğer kriterler;

- 1- Karın ağrısı (akut zeminde gelişen, yaygın abdominal ağrı)
- 2- Histopatoloji (IgA depolanmasının fazla olduğu lökositlastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)
- 3- Artrit/artralji
- 4- Böbrek tutulumu (proteinüri; >0,3g/24 saat ya da albumin/kreatin >30 mmol/mg veya mikroskopik hematüri ya da eritrositin büyük büyütmeye >5 olması)

Bu kriterlere göre HSP tanısı, purpura mutlak kriter olmak üzere diğer 4 kriterden bir tanesinin olması ile konur (73).

Hastaların hepsi bu kriterleri karşılamaktaydı, hastalar hakkındaki bilgiler hastaların izlemi için düzenli olarak tutulan poliklinik dosyalarından alındı. Hastalar prospektif olarak incelendi. Başvuru sırasında yaş, cins, boy, vücut ağırlığı, döküntü, karın ağrısı, artralji, artrit, yumuşak doku şişliği ve süreleri, gaitada gizli kan, proteinüri, hematüri, hipertansiyon olup olmadığı ve aldığı tedaviler kaydedildi. Hastaların ilk tanı zamanları mevsimsel olarak kaydedildi.

Olguların hastalık başlangıcındaki hemoglobin, beyaz küre, trombosit, tam idrar tahlili, üre, kreatinin, total protein, albumin, gaitada gizli kan değerleri kaydedildi.

Sistem tutulumu değerlendirilmesi, fizik muayene ve laboratuvar yöntemlerine göre yapıldı. Palpabl purpura, ekimoz, peteşisi bulunanlar cilt tutulumu olan grup olarak kayıt edildi. Eklemlerde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olanlar eklem tutulumu, kolik şeklinde karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği, ishal, kusma, melena, hematemez, hematokezya mevcut olan hastalar GİS tutulumu olarak kayıt edildi. Penil, skrotal ödem, konfüzyon, konvülziyon diğer sistem tutulumu olarak kaydedildi. Böbrek tutulumu; mikroskopik hematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde, >5 eritrosit/40'lık büyütmede), proteinüri (>4mg/m²/saat varlığında) tanımlandı. Nefrotik sendrom (>40mg/m²/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem), nefritik sendrom (hematüri ve/veya proteinüri, ödem, hipertansiyon, oligüri ve azotemi), akut böbrek yetersizliği (oligüri, anüri, serum kreatinin yüksekliği) diğer böbrek tutulum bulguları olarak değerlendirildi.

Hastalara tanı konulduktan sonra oksidatif stres ve antioksidan parametrelerinden, MDA, SOD ve CAT için antikoagülanlı, mor kapaklı tüplere kan alındı. 4000 rpm de 5 dk santrifüj edildi. MDA düzeyleri için plazma örnekleri alındı, SOD ve CAT için eritrosit örnekleri Serum fizyolojik (SF) ile yıkanarak her bir parametre için eppendorf tüplerine konuldu. Analiz yapılncaya kadar -20 derecede saklandı.

Çalışmanın başında istenen bu testler sırasındaki hiçbir hastada sistemik başka bir hastalık yoktu. Tüm hastalar klinik olarak tamamen iyileşti. Hiçbir hastada biyopsi yapılmadı. Akut enfeksiyonu olan, NSAİD kullanan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

3.1. Oksidatif Stres Biyomarkırlarının Ölçümü;

3.1.1. Hemolizat Hazırlanması

Laboratuvara getirilen kanlar santrifüj tüplerine aktarılmış, santrifüjde 4000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilip plazmaları ayrılmıştır. Eritrosit pelletleri üzerine 3-4x hacim soğuk serum fizyolojik eklenmiş ve tüpler alt üst edilerek dikkatle karıştırılmış ve tekrar santrifüj edilip süpernatant atılmıştır. Süpernatant aspire edilirken eritrosit pelletleri üst kısmında tabaka oluşturan lökosit-trombosit içeriği de uzaklaştırılmıştır. İşlem en az üç kez (tamamen berrak süpernatant oluşuna dek) tekrarlanmış ve analiz çeşidine göre hemolizat hazırlanmıştır.

3.1.2. Katalaz (CAT) aktivite tayini

Eritrositte CAT aktivitesi Beutler yöntemiyle saptanmıştır (139). Reaksiyon karışımı 1 M Tris-HCl pH 8,0 tampon, 10 mM hidrojen peroksit, belirli miktarda saf su ve enzim içeren hemolizattan oluşmaktadır. Tepkime, 37 °C'de enzim tarafından yıkılan H₂O₂'nin 230 nm dalga boyunda ışık yolu 1 cm olan kuvars küvetlerde 10 dakika süreyle her 5 dakikadaki absorbans değişimi izlenerek gerçekleştirilmiştir. Kanda CAT aktivite sonuçları Ü/dl Hb (ünite/desilitre hemoglobin) olarak verildi.

3.1.3. Superoksit Dismutaz (SOD) aktivite tayini

Eritrositte SOD aktivitesi Fridovich yöntemiyle saptanmıştır (140). SOD aktivite tayini için hemolizat 1:25 oranında 0.01 M Fosfat tampon pH 7.0 ile dilue edilmiş, bu dilüsyonda aktivite tayini yapılmıştır. Reaksiyon karışımı hemolizat, ksantin ve INT (p-iyodonitrotetrazolium viyole) içeren mikst substrat ve ksantin oksidazdan oluşur. Kör de tıpkı numune gibi hazırlanır fakat örnek yerine fosfat tamponu konmuştur. Tepkime, 37 °C'de ışık yolu 1 cm olan kuvars küvetlerde numunenin 505 nm dalga boyunda havaya karşı ilk 30 saniyedeki başlangıç absorbansları (A₁) okunarak gerçekleştirilmiştir. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbansları (A₂) okunmuş ve değerler standart eğriden değerlendirilmiştir. Kanda SOD aktivite sonuçları Ü/mgprt (ünite/miligram protein) olarak verildi.

3.1.4. Malondialdehit (MDA) tayini

Plazmada MDA düzeyi Okawa yöntemiyle saptanmıştır (141). Aerobik şartlarda pH 3.4'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile numunenin inkübasyonu sonucu oluşan lipid peroksidasyonun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır; 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda MDA düzeyleri sonuçları nmol/mgprt (nano mol/miligram protein) olarak verildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

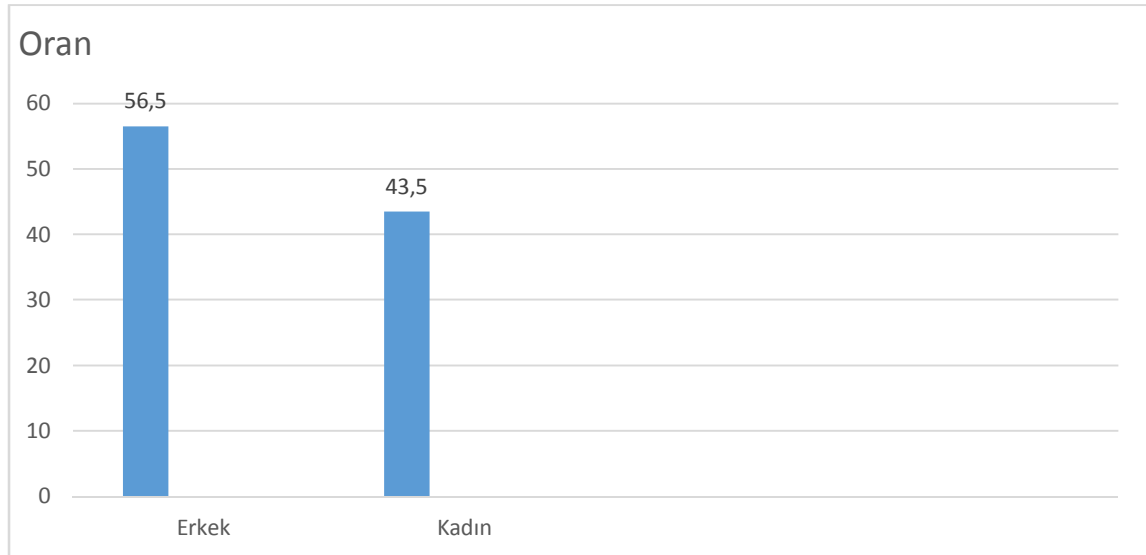
Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows version 17.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (SD) ile nitel veriler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. İstatistiksel yöntemlerden T-Testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz 2014-2015 yıllarında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Polikliniği ve kliniğinde HSP tanısı olarak izlenmekte olan toplam 23 çocuk olgu ve 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunda yapılmıştır. Çalışmaya alınan olguların 10 (%43,5)'i kız, 13 (%56,5)'i erkek çocuk olup erkek/kız oranı 1,3 olarak tespit edildi. Olguların yaşları 2 ile 16 arasında değişmekte olup ortalama yaş $8,21 \pm 3,78$ olarak bulundu. HSP'li hastaların demografik özelliklerinin dağılımı tablo 4.1'deki gibidir.

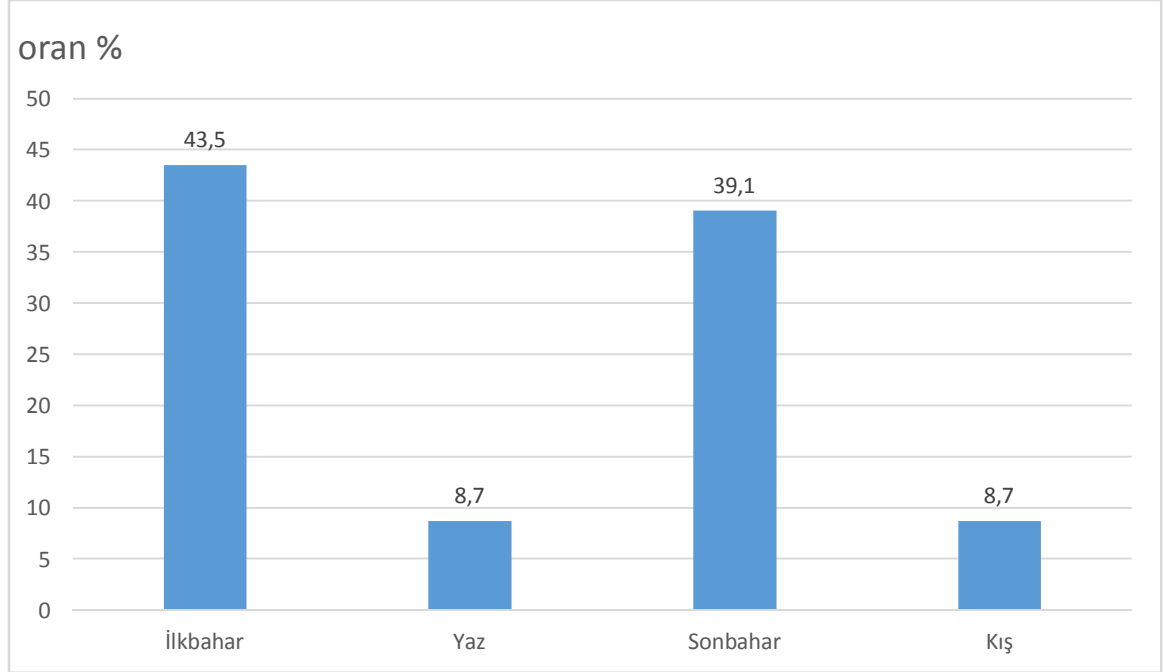
Tablo 4.1. HSP'li hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Demografik özellikler		Ortalama \pm SD; n(%)	
Yaş (yıl)	Minimum: 2	Maximum: 16	8,21 \pm 3,78
Cinsiyet	Kız		10 (%43,5)
	Erkek		13 (%56,5)
	Erkek/Kız oranı		1,3
Başvuru Mevsimi	İlkbahar		10 (%43,5)
	Yaz		2 (%8,7)
	Sonbahar		9 (%39,1)
	Kış		2 (%8,7)



Şekil 4.1. HSP'li olguların cinsiyet dağılımı grafiği

Hastaları, ilk şikâyetlerin başlangıç tarihine göre mevsimsel olarak sınıflandırdığımızda, sonbahar ve ilkbahar aylarında hastalığın sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Mevsimlere göre dağılım Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

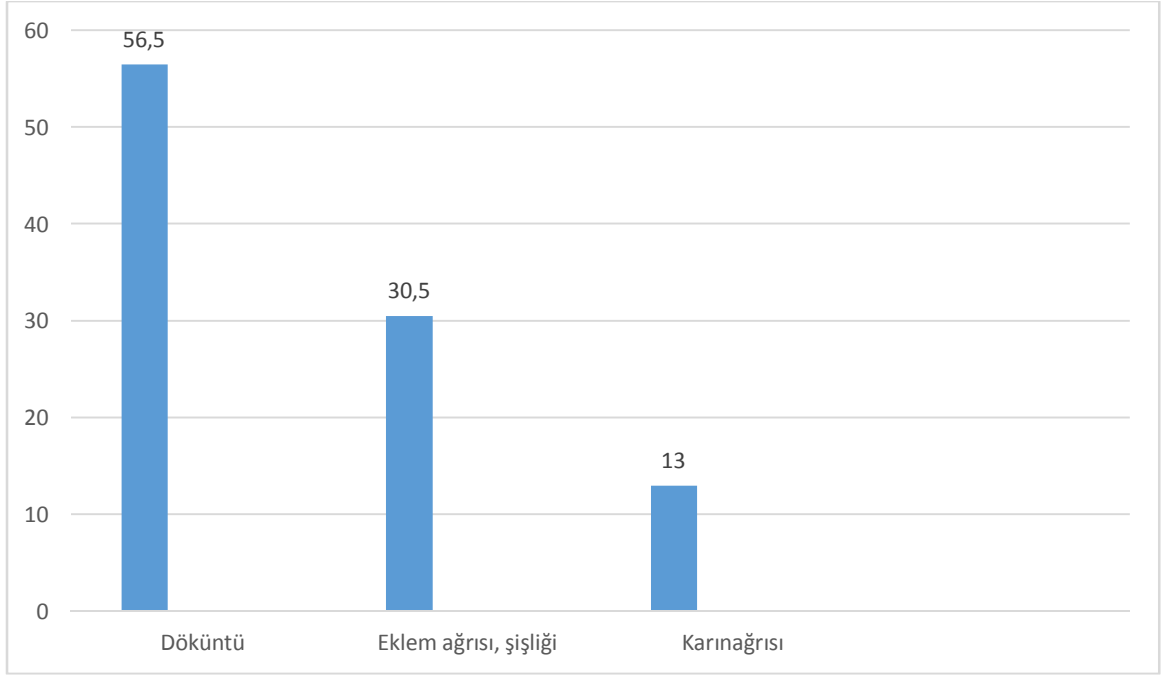


Şekil 4.2. HSP’li olguların hastalığın başlangıç tarihine göre mevsimsel dağılım grafiği

Hastalık başlangıcında ortaya çıkan ilk şikâyet her zaman döküntü değildir. HSP’li olguların %56,5 (13)’ünde ilk şikâyet döküntüydü. Olguların %30,5 (7)’sinde eklem bulgusu, %13 (3)’inde karın ağrısı ilk şikâyet olup döküntüden önce saptandı.

Tablo 4.2. HSP’li olguların ilk şikâyetlerinin dağılımı

İlk Şikâyet	n	%
Döküntü	13	56,5
Karın ağrısı	3	13,0
Eklem ağrısı, şişliği	7	30,5
Toplam	23	100



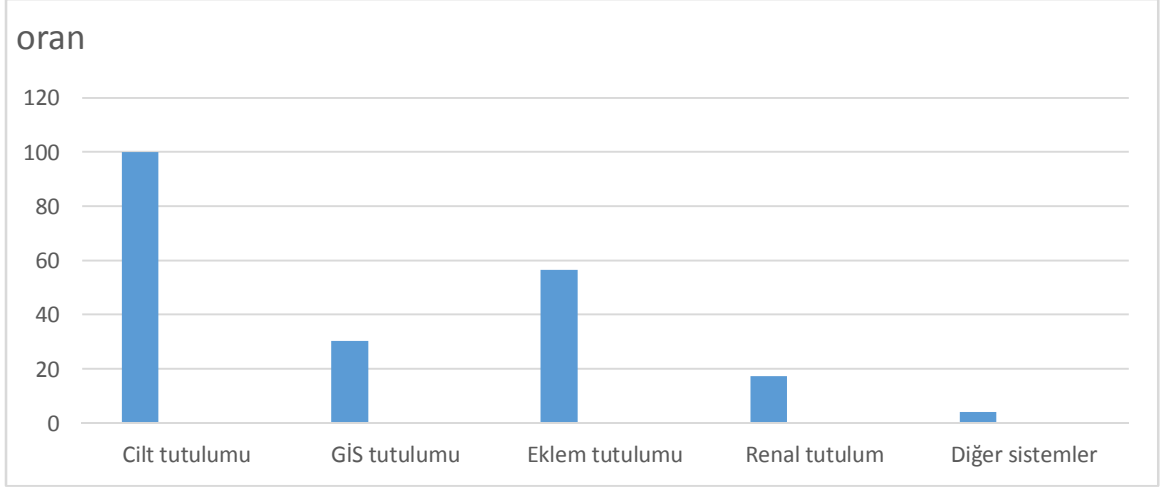
Şekil 4.3. HSP’li olgularda ilk şikayetlerin dağılım grafiği

Hastaların başvuru esnasında ve takipleri süresi boyunca gelişen sistem tutulumlarının değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuttu. Gastrointestinal sistem tutulumu 7 olguda (%30,4), eklem tutulumu 13 olguda (%56,5), böbrek tutulumu 4 olguda (%17,4) tespit edildi. HSP’li hastaların başvuruda veya izlemdeki sistem tutulumları Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3. HSP’li hastaların başvuru sırasında veya izlemdeki sistem tutulumları

Sistem tutulumları	n/vaka sayısı	%
Cilt tutulumu	23/23	100
Eklem tutulumu	13/23	56,5
GİS tutulumu*	7/23	30,4
Renal tutulum	4/23	17,4
Diğer sistem tutulumu	1/23	4,3

* Gastrointestinal sistem



Şekil 4.4. HSP’li hastaların başvuru sırasında veya izlemdeki sistem tutulumları grafiği

Hemoglobin ortalama değeri $12,06 \pm 0,85$ gr/dl, lökosit ortalama değeri $10,52 \pm 2,44 \times 1000/\text{mm}^3$, trombosit ortalama değeri $429,62 \pm 90,14 \times 1000/\text{mm}^3$ saptandı. Sedimentasyon hızı ortalama değeri $19,20 \pm 11,03$ mm/saat ve CRP ortalama değeri $6,5 \pm 3,6$ mg/dl bulundu.

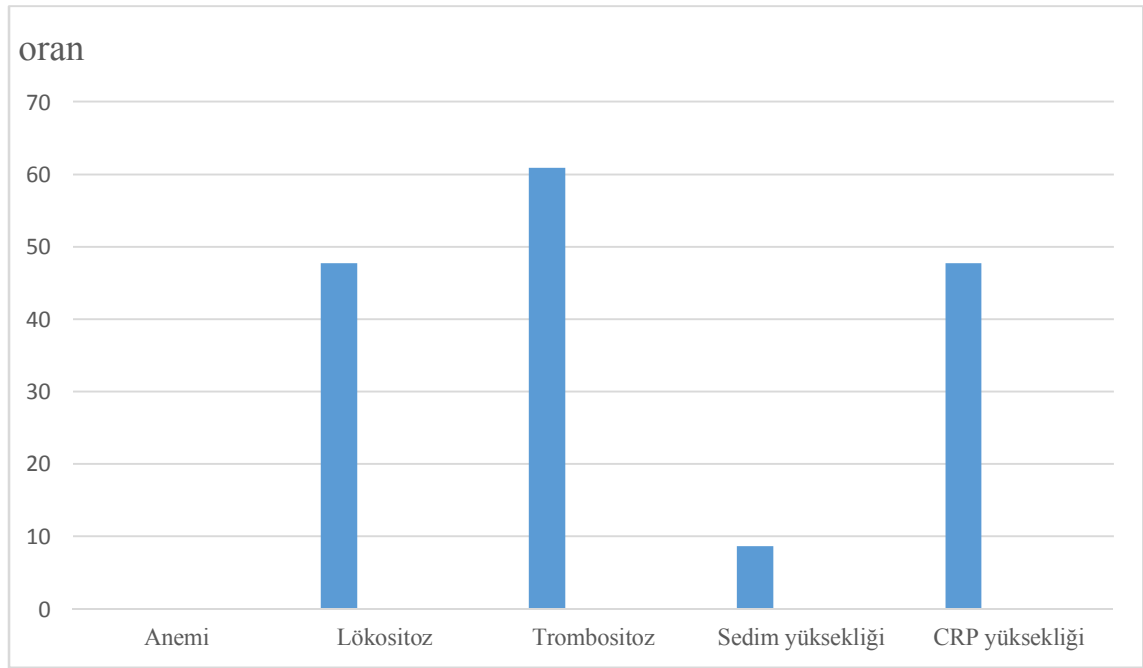
Tablo 4.4. HSP’li olguların Hemogram ve Akut Faz ortalama değerleri

Laboratuvar bulguları	Ortalama \pm SD
Hemoglobin (gr/dl)	$12,06 \pm 0,85$
Lökosit ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$10,52 \pm 2,44$
Trombosit ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$429,62 \pm 90,14$
Sedimentasyon (mm/sa)	$19,20 \pm 11,03$
CRP	$6,5 \pm 3,6$

Laboratuvar parametreleri ve akut faz reaktanları değerlendirildiğinde; Hgb’ini 11 gr/dl’nin altında bulunanlar anemi olarak tanımlandı ve olgu sayısı 0 (%0) idi. 11 (%47,8) olguda $11.000/\text{mm}^3$ üzerinde lökosit değeri lökositoz, 14 (%60,9) olguda $400 \times 1000/\text{mm}^3$ üzerinde trombosit değeri trombositoz, 12 (%52,2) olguda CRP değeri 5 mg/dl üzerinde ve 2 (%8,7) olguda sedimentasyon hızı değeri 20 mm/saat üzerinde bulundu.

Tablo 4.5. HSP'li Olgularda Patolojik Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Laboratuvar bulguları	n/test edilen	%
Anemi (<11 dr/dl)	0/23	0
Lökositoz (>11x1000/mm ³)	11/23	47,8
Trombositoz (>400x1000/mm ³)	14/23	60,9
Sedimentasyon >20mm/saat	2/5	8,7
CRP >5mg/dl	12/20	52,2



Şekil 4.5. HSP'li olgularda Anemi, Lökositoz, Trombositoz ile yüksek saptanan Akut Faz Değerlerinin Dağılımı grafiği

HSP'li hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımları karşılaştırıldı. Hastaların 5'ine (%21,7) destek tedavisi verilmişti. Eklem tutulumu olan 11 hastaya (%47,8) NSAİD tedavisi verilmişti. Ağır GİS tutulumu olan ve böbrek tutulumu olan 7 hastada (%30,4) steroid tedavisi 2 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştı. HSP'li hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. HSP'li Olgularda Uygulanan Tedavi Yaklaşımları

Uygulanan Tedavi	n	%
Destek tedavisi	5	21,7
NSAİD*	11	47,8
Steroid	7	30,4

* Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç

Çalışmamızda oksidatif stres durumunu değerlendirmek amacı ile hasta ve kontrol grubunda CAT, SOD, MDA değerlerine bakıldı.

Tablo 4.7. Gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

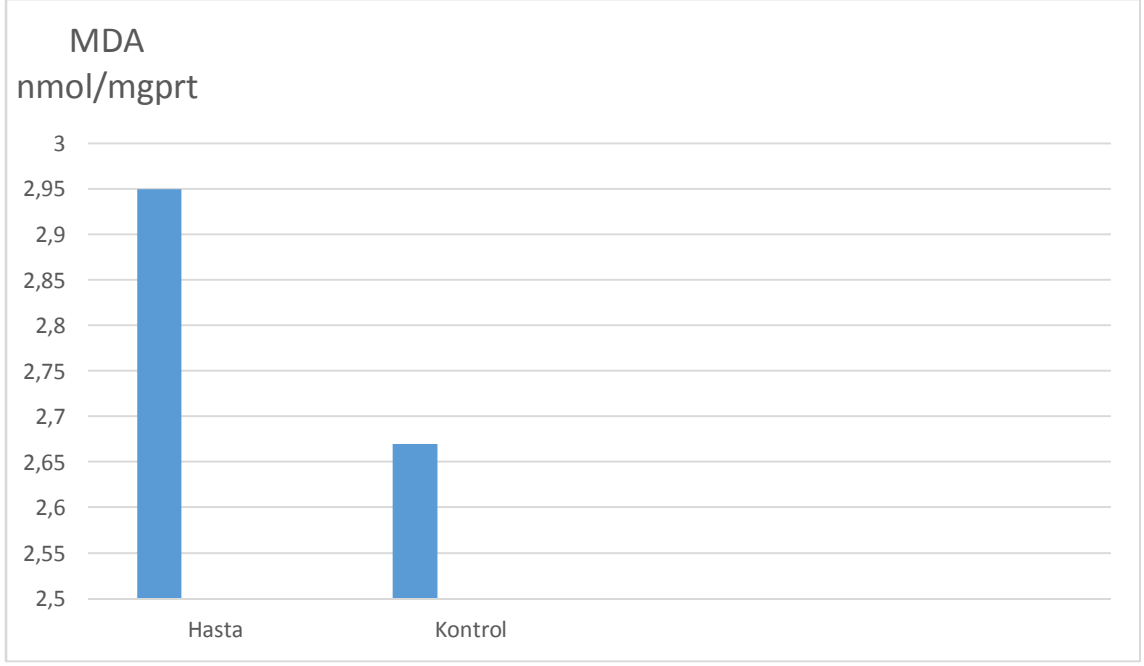
Testler	Hasta (n:23)	Kontrol (n:20)	p
MDA nmol/mgprt	2,95±0,71	2,67±0,66	*p:AD
CAT Ü/dl/hb	1,32±0,35	7,8±1,74	*p:0,00
SOD Ü/mgprt	3,06±0,85	0,97±0,36	**p:0,00

n: olgu sayısı

* p: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması (T-Testi)

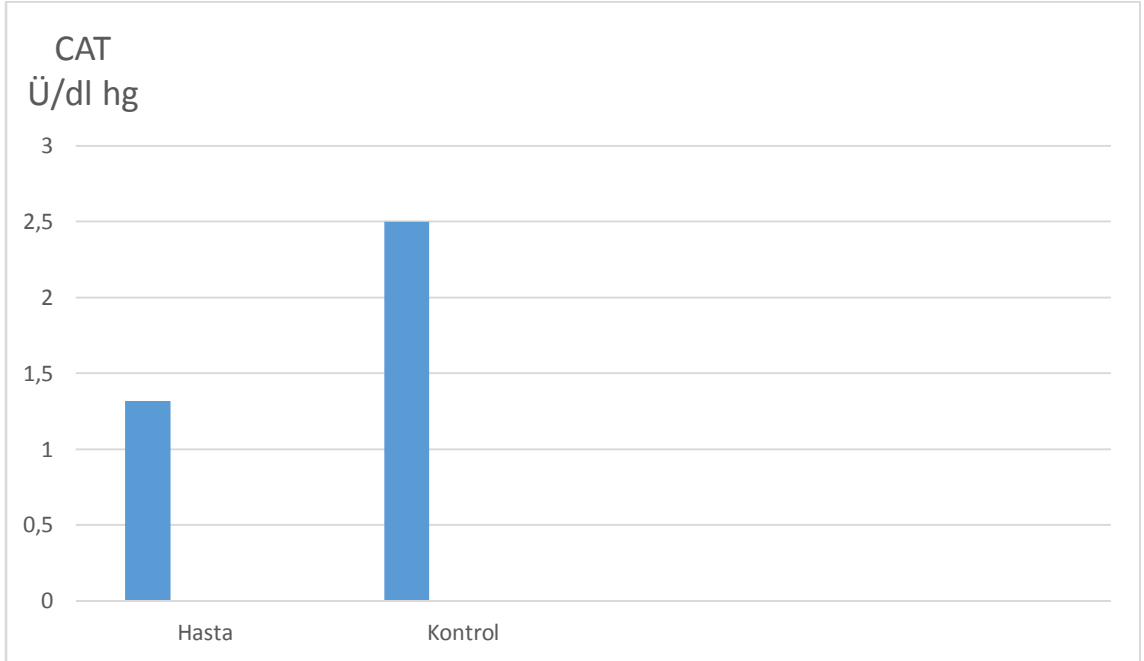
** p: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

MDA değerleri hasta grubunda ortalama 2,95±0,71 nmol/mgprt bulunurken kontrol grubunda MDA değerleri 2,67±0,66 nmol/mgprt olarak bulunmuştur hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).



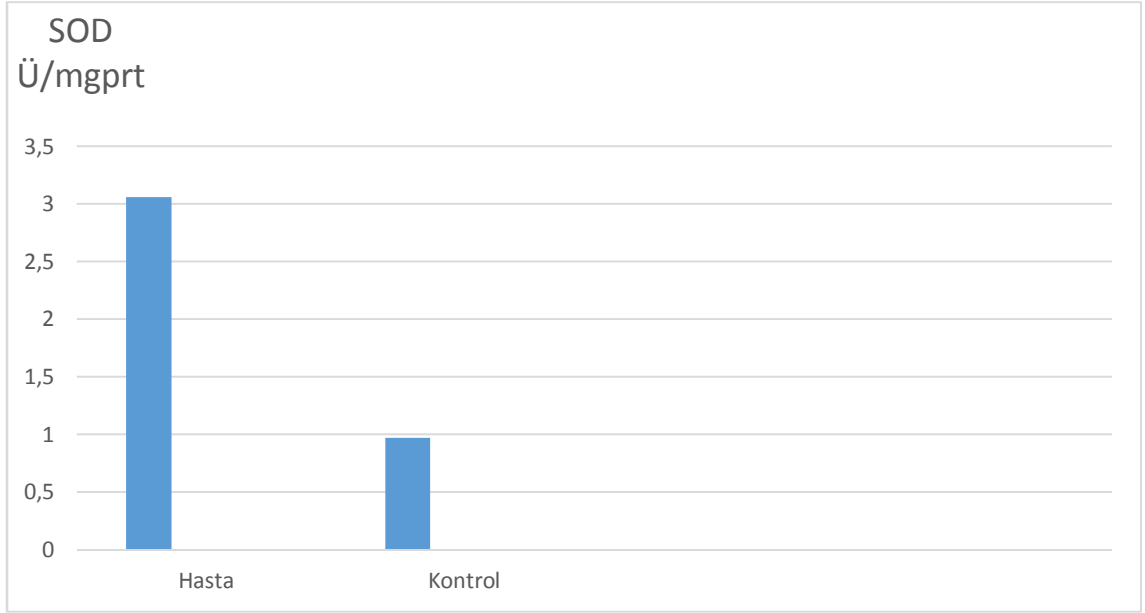
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında MDA enzim aktivitesi grafiği

CAT enzim aktivite düzeylerine bakıldığında hasta grubunda $1,32 \pm 0,35$ Ü/dl hb, kontrol grubunda $7,8 \pm 1,74$ Ü/dl hb tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur.



Şekil 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında CAT enzim aktivitesi grafiği

SOD enzim düzeyleri hasta grubunda $3,06 \pm 0,85$ Ü/mgprt, kontrol grubunda $0,97 \pm 0,36$ Ü/mgprt olarak bulundu istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi.



Şekil 4.8. Hasta ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesi grafiği

5. TARTIŞMA

HSP genel olarak cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerin etkilendiği sistemik bir vaskülit olup palpabl purpura, abdominal ağrı ve artrit ile karakterizedir (16). HSP çocukluk çağının en sık görülen vaskülitik hastalığıdır. Prognoz hastaların çoğunda genellikle iyidir ancak bununla birlikte akut dönemde ağır gastrointestinal tutulum, akut ve kronik dönemde renal tutulum ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir (22, 142).

İki yaş altında ve erişkinlerde nadiren rastlanır ve genellikle 3-15 yaşları arasında görülür. İki yaş altında HSP daha hafif bir klinik seyir gösterir (20). Hastalık ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülmektedir (6). Aile öyküsü genellikle yoktur ve hastalıkta genetik geçişte yoktur (22). Literatüre göre hastalığın erkek çocuklarda daha sık ortaya çıktığı ve erkek/kız oranının 1,5-2 arasında değiştiği bildirilmektedir (44, 65). Ülkemizde Akgün ve ark. (143) yaptığı çalışmada 212 HSP tanısı almış çocuk incelendiğinde erkek/kız oranını 1,33 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Yang ve ark. (144), Tayvan'da 2759 HSP'li çocuğu içeren çalışmalarında erkek/kız oranını 1,11 olarak tespit etmişlerdir. Çakır ve ark. (145) yaptığı çalışmada erkek/kız oranı (73/43) 1,69 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda HSP'li hastaların yaş ortalaması 8,21 yıl olarak tespit edildi. Cinsiyete göre %43,5'i kız (10), %56,5'i erkek (13) olup, erkek/kız oranı 1,3 olarak tespit edildi. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

Hastalık ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülmektedir (6). Garcia ve ark. (51) İspanya'da yaptıkları bir çalışmada mevsim dağılımı %40 ilkbahar, %29 kış, %22 sonbahar, %10 yaz olarak bulunmuştur. Tayvan'dan YH Yang ve ark. (144) %97,7'sini Çin'li çocuklardan oluşan retrospektif çalışmada sonbahar ve kış aylarında hastalığın daha çok ortaya çıkmış olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan 212 HSP'li hastayı içeren bir çalışmada hastalığın mevsimlere göre dağılımı ilkbahar aylarında 48 (%22,6), yaz aylarında 48 (%22,6), sonbahar aylarında 63 (%29,7) ve kış aylarında 53 (%25) görüldüğü saptanmış (143). Çalışmamızda mevsim dağılımı %43,5 ilkbahar, %39,1 sonbahar, %8,7 kış ve %8,7 yaz mevsimi olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamız da hastalığın daha çok sonbahar ve ilkbahar mevsiminde ortaya çıktığını desteklemektedir.

HSP'da ilk ortaya çıkan bulgu her zaman palpabl purpura şeklinde değildir. Çin'den Chen ve ark. (146) 208 HSP'li çocuktan oluşan çalışmada olguların

%25,3'ünde gastrointestinal bulguların döküntüden daha önce ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Yakut ve ark. (147) Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada ise hastaların %87'sinde hastalığın başlangıcında vaskülitte ait deri döküntüleri saptanmıştır. Aynı çalışmada kalan %13'lük grupta izleyen dönemde döküntüler gelişmiştir. Bizim çalışmamızda %30,5 (7) olguda eklem tutulumu, %13 (3) olguda karın ağrısının döküntüden önce ortaya çıktığı saptandı. İlk bulgu olarak eklem tutulumu literatürdeki verilerle benzer bulunurken, karın ağrısı literatürdeki verilerden düşük bulunmuştur.

Purpura, kolik tarzda karın ağrısı ve artrit birlikte vakaların çoğunda görülse de, olguların %50'den fazlasında purpura ile beraber diğer semptomlardan bir veya birkaçı başlangıçta veya sonradan görülür (4). Literatürde HSP'de eklem tutulumu %15-82, GİS tutulumu %50-75, renal tutulum %20-60, GÜS (Genito üriner sistem) tutulumunun %24'e kadar çıktığı, bildirilmektedir (45). Kore'de yapılan bir çalışmada 124 HSP tanısı almış çocuk hasta değerlendirilmiş olup, palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66,9, gastrointestinal tutulum %56,5, böbrek tutulumu %19,4 olarak bulunmuştur (148). Assadi F ve ark. (149) yaptıkları çalışma 45 vakalık bir seride eklem tutulum oranını, %73,3, GİS tutulum oranını ise %68,6 olarak bildirmiştir. Ülkemizde Kasapçopur ve ark. (150) 220 HSP'li çocuğu içeren çalışmasında klinik dağılım palpabl purpura %100, eklem tutulumu %70, gastrointestinal tutulum %75 ve renal tutulum ise %46,8 olarak bulunmuştur. Yine ülkemizde Karadeniz bölgesinde Çakır ve ark. (145) 116 HSP'li vakayı içeren çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %62,9, gastrointestinal tutulum %55,1, renal tutulum %31 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, Akgün ve ark. (143) 212 HSP'li olgu incelenmiş tamamında cilt tutulumu, %67,5'inde eklem tutulumu, %46,7 hastada invajinasyon, karın ağrısı ve/veya gaytada gizli veya aşikâr kan şeklinde GİS tutulumu, %0,9'unda SSS tutulumu, %0,9'unda skrotal tutulum, %22,6'sında da hematüri ve/veya proteinüri şeklinde renal tutulum tespit edilmiştir. Almeida ve ark. (31) HSP'li 142 hastayı içeren çalışmalarında palpabl purpura, % 100, ilk 1 aylık dönemde dirençli palpabl purpura %28, eklem tutulumu %69, karın ağrısı %62, ciddi karın ağrısı %32, GİS kanaması %10, orşit %9, böbrek tutulumu %49, serebral vaskülit %0,7 olarak bildirilmişlerdir. Başka bir çalışmada Peru ve ark. (151) 254 HSP'li hastayı incelemiş, bu çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66, gastrointestinal tutulumu %56, böbrek tutulumu %30 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada sadece cilt tutulumu %13, eklem tutulumu %19,6, GİS tutulumu %7,5, böbrek tutulumu %2,7 hastada, GİS ve böbrek tutulum oranı %10,6,

böbrek ve eklem %7,8, GİS ve eklem %29,9, eklem, GİS ve böbrek tutulumu ise %8,6 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada GİS tutulumu olan hastaların %34'ünde böbrek, %68'inde eklem tutulumu tespit edilmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların %64'ünde GİS, %55'inde ise eklem tutulumu tespit edilmiştir. Çalışmamızda cilt tutulumu en çok palpabl purpura şeklinde olup tüm olgularda mevcuttu. Gastrointestinal sistem tutulumu 7 olguda (%30,4), eklem tutulumu 13 olguda (%56,5), böbrek tutulumu 4 olguda (%17,4) tespit edilmiştir. Çalışmamızda, sistem tutulum oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

HSP atağı sırasında inflamasyon nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızında artma görülebilir (152). Yine inflamatuvar yanıtı bağlı olarak orta düzeyde lökositoz, trombositoz, CRP yüksekliği değişik derecelerde gastrointestinal sistemden kanamaya bağlı normokrom anemi gibi laboratuvar bulguları saptanabilir (55). Macaristan'da Novak ve ark. (153) tarafından yapılan çalışmada yetişkin HSP'li hastaların dâhil edildiği bir çalışmada hasta grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akut faz esnasında serum CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ülkemizde Akgün ve ark. (143) 212 HSP olgusu ile yaptıkları çalışmada sedimentasyon hızı hastaların %38,7'sinde yüksek olarak saptanırken, %37,7 hastada normal olarak değerlendirilmiş, %23,6 hastada ise sedimentasyon hızı çalışılmamış. 212 hastanın %41,5'inde CRP düzeyi yüksek olarak tespit edilmiş olup aynı çalışmada %21,7'sinde CRP düzeyi çalışılmamıştır. Trapani ve ark. (43) çalışmasında lökositozu %21, sedimentasyon yüksekliğini %57 vakada tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ülkemizde Çakır ve ark. (145) sedimentasyon yüksekliğini %58 olguda, CRP yüksekliğini ise %44 olguda saptamışlardır. Çalışmamızda hiçbir hastada anemi tespit edilmedi, %47,8 lökositoz (11), %60,9 trombositoz (14), %52,2 CRP yüksekliği (12) olup, hastaların %13'ünde CRP çalışılmamıştır ve hastaların %8,7 sedimentasyon hızı yüksekliği (5) tespit edildi. Olguların %78,3'sinde sedimentasyon düzeyi çalışılmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Bizim çalışmamızda sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulunurken sedimentasyon yüksekliği vakaların %78,3'ünde çalışılmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

HSP'nin tedavisi genellikle yatak istirahati, hidrasyon ve gelişebilecek abdominal ve böbrek komplikasyonlarının takibi şeklindedir. Semptomların kontrol altına alınması için bazen hospitalizasyon gerekebilir. Hastanın primer bakıma ihtiyacı olması hastaneye yatırma endikasyonlarından biridir (57). Kortikosteroidler genel olarak HSP'nin akut fazında kullanılmaktadır. HSP'de çocuklarda kronik morbiditenin en

önemli nedeni böbrek tutulumudur. Bu durumun önemi HSP tanısı konulduğunda nefritin tedavi ediliyor olmasının morbiditeyi önlemesindedir (154). Kortikosteroidler karın ağrısı, subkutanöz ödem ve nefrit tedavisinde kullanılabilir, fakat etkinlikleri hakkında fikir birliği bulunmamaktadır (24). Kortikosteroidlerin abdominal ya da eklem ağrısının süresi ve ciddiyetini azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir. Steroidler genel olarak 1–2,5 mg/kg/gün dozunda ve 1–4 hafta süre ile kullanılır (154). Bizim çalışmamızda %21,7 vakada destek tedavisi yatak istirahati, %47,8 vakada NSAİD, %30,4 vakada steroid tedavisi uygulandı.

HSP, küçük damarları etkileyen generalize sistemik inflamatuvar vaskülitir. HSP patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber antijenik uyarılara karşı gelişen immun kompleks reaksiyonundan kaynaklanan, IgA ilişkili inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Küçük damarlarda immun kompleks birikimi, polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofajları da içeren inflamatuvar hücrelerini aktive eder ve, oksidatif stres ile lipid peroksidasyonunu tetikleyen reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur (14). Reaktif oksijen türevleri, oksijen metabolizması sırasında küçük miktarda üretilir ve antioksidan metabolizma tarafından uzaklaştırılır. Oksidanların artması ve antioksidanların azalması, nihayetinde dokulara zarar veren oksidatif stresi ortaya çıkarır. HSP, oksidatif stresin önemli olduğu hastalıklar arasındadır (14, 15). Bizim çalışmamızda oksidatif stres ve antioksidan parametrelerinden, MDA, SOD ve CAT değerleri HSP hastalarının aktif safhalarında ölçülerek sağlıklı bireylerle kıyaslanmıştır. Bununla birlikte HSP'nin patogenezinde oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunun rolü olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (14, 136, 155, 156). Erdoğan ve ark. (157), HSP'li olgularda yaptıkları çalışmada SOD, GSH-Px aktiviteleri ve MDA düzeyleri ölçülmüştür. SOD, GSH-Px aktiviteleri hastalığın aktif ve iyileşme döneminde düşük, MDA düzeyi ise yüksek olarak saptanmıştır. Demircin ve ark. (136) yaptıkları çalışmada HSP'li hastalarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyini sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada oksidatif stres ve özellikle lipid peroksidasyonunun HSP patogenezinde ve böbrek hasarı gelişiminde önemli bir rol oynadığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı çalışmada HSP'li 16 çocuk (7 erkek, 9 kız) hastalığın çıkış aşamasında SOD ve MDA bakılmış, 17 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınmış ve SOD aktivitesi her periyotta kontrol ve hasta grubu arasında farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). Gürses ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada HSP hastalarında MDA seviyesi, iyileşme dönemi ile kontrol grubundakilere kıyaslandığında, aktif safhada belirgin olarak arttığı

saptanmıştır. Aynı çalışmada Total antioksidan durum, kontrol grubundakilere kıyasla HSP'nin aktif safhasında azalmış ve iyileşme döneminde artmıştır. Gastrointestinal sistem, renal ve eklem tutulumu olan HSP hastalarının hem aktif safhasında hem de iyileşme döneminde, MDA ve total antioksidan durum arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak HSP vaskülit patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Kumkayır ve ark. (138) HSP'li hastalarda yaptıkları çalışmada oksidatif stres belirteçlerine bakılmışlar, HSP'nin aktif döneminde PON aktivitesi ve total antioksidan kapasite, iyileşme dönemi ve kontrol grubuna kıyasla düşük, yine aktif dönemde MDA seviyesi ise, iyileşme dönemi ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ece ve ark. (155), 29 HSP'li olguda yaptıkları çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre aktif dönemde MDA seviyesini yüksek, total antioksidan kapasite, arilesteraz ve CAT aktivitesini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre de HSP patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda oksidatif stres yanında sonra gelişen oksidatif hasarın da HSP patogenezinde önemli bir rolü olduğu savunulmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada 23 HSP tanısı almış çocuk diğer çalışmalarla ulaşabildiğimiz literatür ışığında değerlendirildi. Çalışmamızda MDA değerleri hasta grubunda ortalama $2,95 \pm 0,71$ nmol/mgprt bulunurken, kontrol grubunda MDA değerleri $2,67 \pm 0,66$ nmol/mgprt olarak bulundu. Hasta grubunda MDA düzeyleri yüksek olmasına rağmen kontrol grubuyla kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). MDA seviyesindeki yükseklik lipid peroksidasyonunun HSP patogenezindeki rolünü literatürdeki diğer çalışmalar benzer şekilde destekler nitelikte olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasını hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağlayabiliriz. CAT enzim aktivite düzeylerine bakıldığında hasta grubunda $1,32 \pm 0,35$ Ü/dl hb, kontrol grubunda $7,8 \pm 1,74$ Ü/dl hb tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. Oksidatif stres varlığında oluşan süperoksit radikali SOD tarafından katalizlenen reaksiyonla oksijen ve hidrojen peroksite dönüşür oluşan hidrojen peroksite CAT tarafından uzaklaştırılır. CAT aktivitesindeki düşüklük ise literatürde daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (155).

Serbest radikallere karşı ilk savunma işlemi SOD enzimi ile gerçekleşir (158). Başlangıçta SOD aktivitesi artışı artmış O_2 üretimine, daha sonraki düşmenin ise H_2O_2 birikimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (159, 160). Yapışlar ve ark. (161), 33 vakayı içeren Behçet tanısı almış hastada yaptıkları çalışmada antioksidan enzimlerden

SOD düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar aynı zamanda hastalığın aktif döneminde SOD aktivitesinin remisyon dönemine göre yüksek olduğunu belirlemişler. Behçet hastalarında SOD aktivitesinin artmış olması hastalıkta aşırı serbest oksijen radikalleri üretiminin bir göstergesidir. Enzim aktivitesi açısından, aktif ve remisyon dönemlerindeki hastalar arasında gözlenen farklılık ise, aktif dönemde, oksidatif stresin remisyon dönemine göre daha da yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda SOD enzim düzeyleri hasta grubunda $3,06 \pm 0,85$ Ü/mgprt, kontrol grubunda $0,97 \pm 0,36$ Ü/mgprt olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi. Literatürde gördüğümüz kadarı ile HSP'li vakalarda SOD düzeyi çoğu çalışmada düşük bulunmuş olup, biz ise bunun tam tersi olarak HSP'li vakalarda SOD düzeyini yüksek bulduk. Bunu inflamasyonun başlangıç döneminde oluşan oksidatif strese karşı SOD aktivitesi artışına, yani hastalardan almış olduğumuz örneklerin, henüz enzimin oksidatif stres ürünlerince tüketilmeden alındığına işaret etmektedir. Çalışmamızdaki SOD düzeyindeki artışın oksidatif streste artmış oksijen ürünlerine bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürdeki HSP'li vakalarda gözlenen SOD düşüklüğü oksidatif hasar fazında H_2O_2 birikimine bağlanabilir. Bu durumda HSP patogenezinde oksidatif stresin rol alabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız Ocak 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ve HSP tanısı alan 23 hasta incelendi. Olguların 10'u kız, 13 tanesi erkek olup, erkek / kız oranı 1,3 olarak tespit edildi. Olguların yaş ortalaması $8,21\pm 3,78$ ve en küçük yaş 2 en büyük yaş 16 idi.

Hastaları, ilk şikâyetlerin başlangıç tarihine göre mevsimsel olarak sınıflandırdığımızda, sonbahar ve ilkbahar aylarında hastalığın daha sık görüldüğü tespit edildi. Hastaların başvuru sırasında ilk şikâyeti %56,5'inde döküntüydü. Olguların %30,5'inde eklem bulgusu, %13'ünde karın ağrısı ilk şikâyet olup döküntüden önce saptandı.

Hastaların sistem tutulumu değerlendirildiğinde tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuthastalarda gastrointestinal sistem tutulumu %30,4, eklem tutulumu %56,5, böbrek tutulumu %17,4 olarak tespit edildi.

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında Hb'ini 11 gr/dl'nin altında bulunanlar anemi olarak tanımlandı ve olgu sayısı 0 (%0) idi. %47,8 olguda $11.000/mm^3$ üzerinde lökosit değeri lökositoz, %60,9 olguda $400\times 1000/mm^3$ üzerinde trombosit değeri trombositoz, %52,2 olguda CRP değeri 5 mg/dl üzerinde ve %8,7 olguda sedimentasyon hızı değeri 20 mm/saat üzerinde görüldü.

HSP'lı hastalarda uygulanan tedavi %21,7 destek tedavisi, eklem tutulumu olan %47,8 hastaya NSAİD tedavisi, ağır GİS tutulumu olan ve böbrek tutulumu olan %30,4 vakada steroid tedavisi uygulandı.

MDA değerleri hasta grubunda grubunda ortalama $2,95\pm 0,71$ nmol/mgprt bulunurken kontrol grubunda MDA değerleri $2,67\pm 0,66$ nmol/mgprt olarak bulunmuştu ve hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. MDA seviyesindeki yükseklik lipid peroksidasyonunun HSP patogenezindeki rolünü destekler nitelikte olup, hasta sayımız kısıtlı olduğu için bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz.

CAT enzim aktivite düzeylerine bakıldığında hasta grubunda $1,32\pm 0,35$ Ü/dl hb, kontrol grubunda $7,8\pm 1,74$ Ü/dl hb tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. CAT aktivitesindeki düşüklük daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumludur ($p<0,05$).

Literatürdeki çoğu HSP'li çalışmada SOD düzeyi düşük bulunmasına karşın ki bu çalışmalarda oksidatif hasara bağlı SOD enziminin tüketim, H_2O_2 birikim olduğu fazda örnekleme yapıldığına işaret etmektedir. Çalışmamızda SOD enzim düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup (sırasıyla $3,06\pm0,85$ Ü/mgprt ve $0,97\pm0,36$ Ü/mgprt), istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ($p<0,05$). Çalışmamızda SOD düzeyindeki artışın artmış oksijen ürünlerine bağlı olabileceği düşünüldü. Bu durumda HSP patogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Trnka, P., Henoch–Schönlein purpura in children. *Journal of paediatrics and child health*, 2013. **49**(12): p. 995-1003.
2. Ertan, P., G. Tekin, G.E. Şahin, E. Kasırğa, F. Taneli, A.R. Kandioğlu, and B. Sözeri, A case of Henoch-Schönlein purpura with P369S mutation in MEFV gene. *Iranian journal of pediatrics*, 2011. **21**(2): p. 244.
3. Onat T. Henoch-Schönlein vaskülitü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Eksen Yayınları* 1996; 2: 987–989. Eksen Yayınları, 1996.
4. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, et al. (eds) *Rheumatology*, 4th edn. Philadelphia, Mosby, 2008; 1571-1578.
5. Arslan S, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;2: 165- 174.
6. Nielsen, H., Epidemiology of Schönlein-Henoch Purpura. *Acta Paediatrica*, 1988. **77**(1): p. 125-131.
7. Trujillo, H., T. Gunasekaran, G. Eisenberg, D. Pojman, and R. Kallen, Henoch-Schonlein purpura: a diagnosis not to be forgotten. *The Journal of family practice*, 1996. **43**(5): p. 495-498.
8. Yang, Y.-H., Y.-H. Chuang, L.-C. Wang, H.-Y. Huang, M.E. Gershwin, and B.-L. Chiang, The immunobiology of Henoch–Schönlein purpura. *Autoimmunity reviews*, 2008. **7**(3): p. 179-184.
9. Freeman, B.A. and J.D. Crapo, Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 1982. **47**(5): p. 412.
10. Halliwell, B. and S. Chirico, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American journal of clinical nutrition*, 1993. **57**(5): p. 715S-724S.
11. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1990. **280**(1): p. 1-8.
12. Garewal, H., *Antioxidants and disease prevention*. Vol. 14. 1997: CRC Press.
13. Fridovich, I., Superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*, 1975. **44**(1): p. 147-159.

14. Buyan N, Erbas D, Akkok N, et al. Role of free oxygen radicals and prostanoids in the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59(3):181-4.
15. Keskin N, Civilibal M, Eleveli M, et al. Elevated plasma advanced oxidation protein products in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11).
16. Gardner-Medwin, J.M., P. Dolezalova, C. Cummins, and T.R. Southwood, Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet*, 2002. **360**(9341): p. 1197-1202.
17. Sherk, H., Commentaries on the history and cure of diseases. *Digitorum Nodi* by William Heberden MD. *Clinical orthopaedics and related research*, 2004(427 Suppl): p. S3-4.
18. Schonlein JL. *Allgemeine und Specielle Patologie und Therapie* (3rd edition) Wurzburg, E. 1832;41.
19. Henoch E. Neunter Abschnitt III. Die Hamorrhagische Diathese-Purpura, V.u.K.B., Hirschwald 1895.
20. Bagga A, D.M.L.v.I.C.J., Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. 2001. 569-579.
21. Saulsbury, F.T., Henoch-Schonlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine*, 1999. **78**(6): p. 395-409.
22. Dedeoglu, F. and R.P. Sundel, Vasculitis in children. *Pediatric clinics of North America*, 2005. **52**(2): p. 547-575.
23. Al-Sheyyab, M., H. El-Shanti, S. Ajlouni, D. Sawalha, and A. Daoud, The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children. *European journal of pediatrics*, 1995. **154**(12): p. 969-972.
24. Trapani, S., A. Micheli, F. Grisolia, M. Resti, E. Chiappini, F. Falcini, and M. De Martino. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
25. O, N., Ertuğrul T. *ilac Alerjileri*. *Pediatric cilt II*, ed. n.t.k. evi. 1990. 592.
26. Sohagia, A.B., S.G. Gunturu, T.R. Tong, and H.I. Hertan, Henoch-schonlein purpura—a case report and review of the literature. *Gastroenterology research and practice*, 2010. **2010**.

27. Avşargil DA. Klinik romatoloji. Sistemik vaskülitler 1999; 2: 371- 383.
28. Muslu, A., I. Islek, F. Gok, Y. Aliyazicioglu, A. Dagdemir, R. Dundaroz, . . . A. Sakarcan, Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatric Nephrology*, 2002. **17**(11): p. 920-925.
29. Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525- 1533.
30. Lau, K.K., H. Suzuki, J. Novak, and R.J. Wyatt, Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric nephrology*, 2010. **25**(1): p. 19-26.
31. Almeida, J.L.J.d., L.M.A. Campos, L.B. Paim, C. Leone, V.H.K. Koch, and C.A.A. Silva, Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *Jornal de pediatria*, 2007. **83**(3): p. 259-266.
32. Coppo, R. and A. Amore, Henoch-Schönlein purpura, in *Pediatric Nephrology*. 2009, Springer. p. 1111-1126.
33. Smith, G., Management of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatrics and child health*, 2008. **18**(8): p. 358-363.
34. Athreya, B.H., Vasculitis in children. *Pediatric Clinics of North America*, 1995. **42**(5): p. 1239-1261.
35. Rigante, D., M. Candelli, G. Federico, F. Bartolozzi, M.G. Porri, and A. Stabile, Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatology international*, 2005. **25**(1): p. 45-48.
36. Niaudet, P., I. Murcia, H. Beaufils, M. Broyer, and R. Habib, Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*, 1992. **22**: p. 121-140.
37. Levy, M., M. Broyer, A.v.a. Arsan, D. Levy-Bentolila, and R. Habib, Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*, 1975. **6**: p. 183-228.
38. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Henoch-Schönlein syndrome). *Am J Dis Child* 1960;99:147-168.
39. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch- Schönlein Purpurası. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:122-129.

40. Robson, W. and A. Leung, Henoch-Schonlein purpura. *Advances in pediatrics*, 1993. **41**: p. 163-194.
41. Ragga A, Kahra SK, Srivastava RN, et. al. Henoch-Schönlein syndrome in northern indian children. *Indian Pediatr* 1991; 28:1153–57.
42. Bagga, A., S. Kabra, R. Srivastava, and U. Bhuyan, Henoch-Schönlein syndrome in northern Indian children. *Indian Pediatr*, 1991. **28**(10): p. 1153-7.
43. Trapani S, Micheli A. Henoch-Schönlein purpura in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35: 143-153.
44. Özçakar, Ö., S. Fitöz, and F. Yalçinkaya, Henoch Schönlein purpura. *Klinik Gelişim dergisi*, 2006. **19**: p. 52-55.
45. Tizard, E. and M. Hamilton-Ayres, Henoch–Schönlein purpura. *Archives of disease in childhood-Education & practice edition*, 2008. **93**(1): p. 1-8.
46. REIF, S., A. JAIN, J. SANTIAGO, and T. ROSS, Protein Losing Enteropathy as a Manifestation of Henoch-Schönlein Purpura. *Acta Paediatrica*, 1991. **80**(4): p. 482-485.
47. Katz, S., M. Borst, I. Seekri, and J.L. Grosfeld, Surgical evaluation of Henoch-Schönlein purpura experience with 110 children. *Archives of Surgery*, 1991. **126**(7): p. 849-854.
48. Chang, W.L., Y.H. Yang, Y.T. Lin, and B.L. Chiang, Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta paediatrica*, 2004. **93**(11): p. 1427-1431.
49. Gülcan, E.M., Clinical and laboratory findings of gastrointestinal involvement in children with henoch-schönlein purpura. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2007. **3**(3): p. 94-100.
50. Besbas, N., U. Saatci, S. Ruacan, S. Ozen, A. Sungur, A. Bakkaloglu, and A. Elnahas, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1997. **26**(6): p. 456-460.
51. García, J.L., O.Á. Blanco, M.J.S. Ibáñez, P.J.O. López, and I.Z. Martín, Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors Evolución de la nefropatía de Schönlein-Henoch en pacientes pediátricos. Factores pronósticos. *Nefrologia*, 2008. **28**(6).
52. Koskimies, O., S. Mir, J. Rapola, and J. Vilksa, Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Archives of disease in childhood*, 1981. **56**(6): p. 482-484.

53. Habib R, Niaudet R, Levy M. Henoch Schönlein- purpura nephritis and IgA nephropathy. In: Tisher C, Brenner BM, ed. *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1994; 472.
54. Meadow, S., E. Glasgow, R. White, M. Moncrieff, J. Cameron, and C. Ogg, Schönlein—Henoch Nephritis. *QJM*, 1972. **41**(3): p. 241-260.
55. Cassidy, J. and R. Petty, *Vasculitis and its classification. Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: p. 492-496.
56. Narchi, H., Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of disease in childhood*, 2005. **90**(9): p. 916-920.
57. McCarthy, H.J. and E.J. Tizard, *Clinical practice. European journal of pediatrics*, 2010. **169**(6): p. 643-650.
58. Derham, R., Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *British medical journal*, 1977. **2**(6081): p. 262.
59. Niaudet, P. and R. Habib, Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*, 1998. **12**(3): p. 238-243.
60. Kher, K., K. Sheth, and S. Makker, Stenosing ureteritis in Henoch-Schonlein purpura. *The Journal of urology*, 1983. **129**(5): p. 1029-1042.
61. Wu, T., S. Shen, and M. El Dairi, Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol*, 2002. **120**: p. 1398-1399.
62. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB. Henoch-Schonlein Purpura. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, (16th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000;728- 729.
63. Olson, J.C., K.J. Kelly, C.C. Pan, and D.W. Wortmann, Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics*, 1992. **89**(6): p. 1177-1181.
64. Ekoukou, D., B. Karaoui, and C. Bazin, [Rheumatoid purpura (or Schoenlein-Henoch syndrome) and pregnancy. Review of the literature and a case report]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 1996. **26**(2): p. 197-201.
65. Tizard, E., Henoch-Schönlein purpura. *Archives of disease in childhood*, 1999. **80**(4): p. 380-383.

66. Kaku, Y., K. Nohara, and S. Honda, Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney international*, 1998. **53**(6): p. 1755-1759.
67. Gedalia, A., Henoch-Schönlein purpura. *Current rheumatology reports*, 2004. **6**: p. 125-131.
68. Yoshioka, Fibrin stabilizing factor in Henoch Schönlein-syndrome. *Arch Dis Child*, 1984. **59**: p. 290.
69. Kuno-Sakai, H., H. Sakai, Y. Nomoto, and M. Kimura, Increase of IgA-bearing peripheral blood lymphocytes in children with Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatrics*, 1979. **64**(6): p. 918-922.
70. Ateş, E., A. Bakkaloğlu, U. Saatci, and O. Söylemezoğlu, von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Archives of disease in childhood*, 1994. **70**(1): p. 40-43.
71. Turi, S., J. Nagy, I. Haszon, Z. Havass, M. Nemeth, and C. Bereczki, Plasma factors influencing PGI₂-like activity in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Nephrology*, 1989. **3**(1): p. 61-67.
72. Mills, J.A., B.A. Michel, D.A. Bloch, L.H. Calabrese, G.G. Hunder, W.P. Arend, . . . J. Lie, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis & Rheumatism*, 1990. **33**(8): p. 1114-1121.
73. Ozen, S., A. Pistorio, S.M. Iusan, A. Bakkaloglu, T. Herlin, R. Brik, . . . Y. Uziel, EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(5): p. 798-806.
74. Nota, M., J. Gökemeijer, and J. Van Der Laan, Clinical usefulness of abdominal CT-scanning in Henoch-Schönlein vasculitis. *The Netherlands journal of medicine*, 1995. **46**(3): p. 142-145.
75. Demirci, A., K. Cengiz, S. Baris, and F. Karagoz, CT and Ultrasound of Abdominal Hemorrhage in Henoch-Schonlein Purpura. *Journal of computer assisted tomography*, 1991. **15**(1): p. 143-145.
76. Novak, J., [The role of endoscopy in the diagnosis of Schonlein-Henoch purpura]. *Orvosi hetilap*, 1997. **138**(35): p. 2169-2173.

77. Kato, S., H. Shibuya, H. Naganuma, and H. Nakagawa, Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura. *European journal of pediatrics*, 1992. **151**(7): p. 482-484.
78. Shirahama, M., Y. Umeno, R. Tomimasu, K. Dohmen, Y. Miyamoto, Y. Shimoda, . . . H. Ishibashi, The value of colour Doppler ultrasonography for small bowel involvement of adult Henoch-Schönlein purpura. *The British journal of radiology*, 1998. **71**(847): p. 788-791.
79. Xu, L.Y., E.M. Esparza, M.J. Anadkat, K.G. Crone, and R.D. Brasington. Cutaneous manifestations of vasculitis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009. Elsevier.
80. Ha, T.S. and J.S. Lee, Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta paediatrica*, 2007. **96**(4): p. 552-555.
81. Kurugoel, Z., R. Oezdemir, and E. TÜRKÖĞLU, Infantile Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics International*, 2007. **49**(5): p. 680-682.
82. Gianviti, A., R. Trompeter, T. Barratt, M. Lythgoe, and M. Dillon, Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Archives of disease in childhood*, 1996. **75**(3): p. 186-190.
83. Soylemezoglu, O., O. Ozkaya, S. Ozen, A. Bakkaloglu, R. Dusunsel, H. Peru, . . . N. Buyan, Henoch-Schonlein nephritis: a nationwide study. *Nephron. Clinical practice*, 2008. **112**(3): p. c199-204.
84. Ozen, S., A. Bakkaloglu, R. Dusunsel, O. Soylemezoglu, F. Ozaltin, H. Poyrazoglu, . . . A. Balat, Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clinical rheumatology*, 2007. **26**(2): p. 196-200.
85. Roberts, P.F., T.A. Waller, T.M. Brinker, I.Z. Riffe, J.W. Sayre, and R.L. Bratton, Henoch-Schonlein purpura: a review article. *Southern medical journal*, 2007. **100**(8): p. 821-824.
86. Rieu, P. and L. Noel. Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. in *Annales de médecine interne*. 1999.
87. Goldstein, A.R., R.H. White, R. Akuse, and C. Chantler, Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet*, 1992. **339**(8788): p. 280-282.

88. Reamy, B.V., P.M. Williams, and T.J. Lindsay, Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician*, 2009. **80**(7): p. 697-704.
89. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995. **1**.
90. Halliwell, B., Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, 1994. **52**(8): p. 253-265.
91. Karslıoğlu, I., M.V. Ertekin, S. Taysi, I. Koçer, O. Sezen, A. Gepdiremen, . . . N. Bakan, Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *Journal of radiation research*, 2005. **46**(2): p. 277-282.
92. MEMİŞOĞULLARI, R., Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. 2005.
93. Kilinc, K. and A. Kilinc, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri] de, Hacettepe. *Medical Journal*, 2002. **33**: p. 110-118.
94. Mccord, J.M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry*, 1993. **26**(5): p. 351-357.
95. Ahlatcı A. İyonize radyasyon uygulanan sıçanların beyin dokusunda nitrozatif stresi üzerine *Nigella sativa*'nın etkisinin araştırılması. 2013, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ).
96. Çavdar, C., A. Sifil, and T. Çamsarı, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*, 1997: p. 3-4.
97. Güngör, N., A.M. Knaapen, A. Munnia, M. Peluso, G.R. Haenen, R.K. Chiu, . . . F.J. van Schooten, Genotoxic effects of neutrophils and hypochlorous acid. *Mutagenesis*, 2010. **25**(2): p. 149-154.
98. Bast, A., G.R. Haenen, and C.J. Doelman, Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*, 1991. **91**(3): p. S2-S13.
99. Rayner, B., S. Hua, T. Sabaretnam, and P. Witting, Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle. *Biochem. J*, 2009. **423**: p. 169-177.
100. Michael, P.I. and M. Krishnaswamy, OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS IN COWPEA PLANTS SUBJECTED TO BORON AND HIGH IRRADIANCE STRESSES. *Journal of Plant Nutrition*, 2012. **35**(14): p. 2180-2197.

101. Haddad, J.J., Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. **316**(4): p. 969-977.
102. Janero, D.R., Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990. **9**(6): p. 515-540.
103. Beckman, J.S. and W.H. Koppenol, Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1996. **271**(5): p. C1424-C1437.
104. Yilmaz, A., S. Emre, B. Agachan, I. Bilge, H. Yilmaz, A. Ergen, . . . A. Sirin, Effect of paraoxonase 1 gene polymorphisms on clinical course of Henoch-Schönlein purpura. *JN journal of nephrology*, 2009. **11**(6): p. 726.
105. SOUTHORN, P.A. and G. POWIS. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1988. Elsevier.
106. Romano, A.D., G. Serviddio, A. de Matthaeis, F. Bellanti, and G. Vendemiale, Oxidative stress and aging. *Journal of nephrology*, 2009. **23**: p. S29-36.
107. Reznick, A.Z., C.E. Cross, M.-L. Hu, Y.J. Suzuki, S. Khwaja, A. Safadi, . . . B. Halliwell, Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem. J*, 1992. **286**: p. 607-611.
108. Kazanç, M., *Antioksidan Vitaminler*. Sendrom, Temmuz, 1997: p. 14-22.
109. Burçak, G. and G. Andican, OKSİDATİF DNA HASARI VE YAŞLANMA. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2004. **35**(4).
110. Mates, J., Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 2000. **153**(1): p. 83-104.
111. Aslan, R., M. Şekeroğlu, and F. Bayiroğlu, Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağlık. Bil. Derg*, 1995. **2**: p. 137-142.
112. Fridovich, I., Biological effects of the superoxide radical. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1986. **247**(1): p. 1-11.
113. Fantone, J.C. and P. Ward, Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *The american journal of pathology*, 1982. **107**(3): p. 395.
114. Marklund, S., Distribution of CuZn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 1979. **492**: p. 19-23.

115. Leeuwenburgh, C. and L.L. Ji, Alteration of glutathione and antioxidant status with exercise in unfed and refed rats. *The Journal of nutrition*, 1996. **126**(7): p. 1833-1843.
116. Gultekin, F., N. Delibas, S. Yasar, and I. Kilinc, In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Archives of toxicology*, 2001. **75**(2): p. 88-96.
117. Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*, 1994. **344**(8924): p. 721-724.
118. Aebi, H. and H. Bergmeyer, *Methods of enzymatic analysis*. Methods of enzymatic analysis, 1974.
119. Powers, S.K. and S.L. Lennon, Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1999. **58**(04): p. 1025-1033.
120. Paglia, D.E. and W.N. Valentine, Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1967. **70**(1): p. 158-169.
121. Peters, W.H., Purification and partial characterization of human intestinal glutathione S-transferases. *Biochemical pharmacology*, 1988. **37**(11): p. 2288-2291.
122. Ji, L.L., *Exercise, oxidative stress and antioxidants*. 1996.
123. Shen, D., T.P. Dalton, D.W. Nebert, and H.G. Shertzer, Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. **280**(27): p. 25305-25312.
124. Reiter, R., L. Tang, J.J. Garcia, and A. Muñoz-Hoyos, Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life sciences*, 1997. **60**(25): p. 2255-2271.
125. Young, I. and J. Woodside, Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 2001. **54**(3): p. 176-186.
126. Dündar, Y. and R. Aslan, Oksidan-Antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 1999. **9**(1-2): p. 32-39.
127. Roels, H., R. Lauwerys, J.-P. Buchet, A. Bernard, A. Barthels, M. Oversteyns, and J. Gaussin, Comparison of renal function and psychomotor performance in

- workers exposed to elemental mercury. *International archives of occupational and environmental health*, 1982. **50**(1): p. 77-93.
128. Halliwell, B. and J. Gutteridge, Production of hydroxyl radicals in living systems. *Free Radicals Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford, 1989. **31**.
129. Baskin, S. and H. Salem, Oxidants, antioxidants and free radicals. 1997: CRC Press.
130. Makarov, V., M. Makarova, and A. Selezneva, [Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids]. *Voprosy pitaniia*, 2004. **74**(1): p. 10-13.
131. Feltl, L., V. Pacakova, K. Stulik, and K. Volka, Reliability of carotenoid analyses: a review. *Current Analytical Chemistry*, 2005. **1**(1).
132. Cuzzocrea, S. and R.J. Reiter, Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Current topics in medicinal chemistry*, 2002. **2**(2): p. 153-165.
133. Nordberg, J. and E.S. Arner, Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 2001. **31**(11): p. 1287-1312.
134. Soriani, M., D. Pietraforte, and M. Minetti, Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1994. **312**(1): p. 180-188.
135. Sies, H., Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 1991. **91**(3): p. S31-S38.
136. Demircin G, Oner A, Unver Y, Bulbul M, Erdogan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with Henoch Schonlein purpura. *Acta Paediatr*. 1998 Aug; **87**(8):848-52.
137. Gurses D, Parlaz N, Bor-Kucukatay M, Kucukatay V, Erken G. *Iranian Journal of Pediatrics*, Volume 24 (Number 2), April 2014, Pages: 166-172.
138. Kumkayır A: Henoch Schönlein Purpuralı Çocuklarda Oksidatif Stres Durumu ile MnSOD VE PON1 Gen Polimorfizmlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi. Isparta, 2011.
139. Beutler, E., Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. 1975: Grune & Stratton.

140. Fridovich, I., Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1983. **23**(1): p. 239-257.
141. Ohkawa, H., N. Ohishi, and K. Yagi, Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 1979. **95**(2): p. 351-358.
142. Kawasaki, Y., J. Suzuki, N.v.a. Sakai, K. Nemoto, R. Nozawa, S. Suzuki, and H. Suzuki, Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clinical nephrology*, 2003. **60**(3): p. 153-160.
143. Akgün, C., S. Akbayram, A. Kaya, H. Temel, S. Bilici, F. Aktar, and Ş. Arslan, The Clinical Analysis of Childhood Henoch-Schönlein Purpura Patients}. *TURKDERM-ARCHIVES OF THE TURKISH DERMATOLOGY AND VENEROLOGY*, 2012. **46**(2): p. 73-77.
144. Yang, Y.-H., C.-F. Hung, C.-R. Hsu, L.-C. Wang, Y.-H. Chuang, Y.-T. Lin, and B.-L. Chiang, A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology*, 2005. **44**(5): p. 618-622.
145. Cakir, M., F. Orhan, I. Mungan, F.M. Sonmez, Y. Aslan, M. Kalyoncu, . . . A. Okten, Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 2006. **26**(1): p. 59-65.
146. Chen, S.-Y. and M.-S. Kong, Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schonlein purpura. *Chang Gung medical journal*, 2004. **27**(3): p. 175-181.
147. Yakut H, İşlek İ. Henoch Schönlein Purpurası' nda epidemiyolojik, klinik ve laboratuar bulguların böbrek tutulumu ve relaps üzerine etkileri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Uzmanlık Tezi* 2004; 39-50.
148. Kim SH, Lee CG. Epidemiology and clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003; 2:166-173.
149. Assadi, F., Childhood Henoch-Schonlein Nephritis. *Iranian journal of kidney diseases*, 2009. **3**(1).
150. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, Henoch Schönlein purpurası Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 2002. **37**(3).
151. Peru, H., O. Soylemezoglu, S.A. Bakkaloglu, S. Elmas, D. Bozkaya, A.M. Elmaci, . . . E. Hasanoglu, Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical

- analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clinical rheumatology*, 2008. **27**(9): p. 1087-1092.
152. Van Es LA, Kauffmann RH, Valentijn RM. Henoch-Schönlein purpura. Ed. Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL. *Pediatric Nephrology*. Baltimore Williams Wilkins, 1987;492-8.
153. Novák, J., Z. Szekanecz, J. Sebesi, A. Takáts, P. Demeter, L. Bene, . . . Z. Csiki, Elevated levels of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity*, 2003. **36**(5): p. 307-311.
154. Bogdanović, R., Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta paediatrica*, 2009. **98**(12): p. 1882-1889.
155. Ece A, Kelekçi S, Kocamaz H, Hekimoğlu A, Balik H, Yolbaş I, Erel O. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and total antioxidant status in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2008 Feb; **27**(2):163-9.
156. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 2002; **31**(5):271-4.
157. Erdogan O, Oner A, Aydin A, Isimer A, Demircin G, Bulbul M. Effect of vitamin E treatment on the oxidative damage occurring in Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*. 2003 May; **92**(5):546-50.
158. Halliwell B, Gutteridge JMC, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed, Oxford University Pres, Newyork. (1999). 246-351.
159. Arai, K., S. Iizuka, Y. Tada, K. Oikawa, and N. Taniguchi, Increase in the glycosylated form of erythrocyte CuZnSOD in diabetes and close association of non-enzymatic glycosylation with enzyme activity. *Biochim Biophys Acta*, 1987. **924**: p. 292-296.
160. Kedziora-Kornatowska, K.Z., M. Luciak, J. Blaszczyk, and W. Pawlak, Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. **13**(11): p. 2829-2832.
161. Yapışlar, H., S. Aydoğan, and Ö. Aşcıoğlu, Behçet Hastalığı'nda Artan Oksidatif Stresin Eritrosi Deformabilitesi Üzerine Olan Etkisi. 2006.

EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Henoch Schönlein Purpura Tanısı Almış Hastalarda Oksidatif Stres Biyomarkırlarının Değerlendirilmesi		
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Fatih TEMİZ		
	Başvuru Tarihi	01.06.2015		
	Protokol No	105		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/08	Karar No: 15	Tarih: 08.06.2015	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINC Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KİREÇCI Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nürten SERİNİGEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU FORMU

Sayın

Henoch schönlein purpurası (HSP) genel olarak cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerin etkilendiği sistemik bir vaskülit nedenidir. Palpabl purpura, abdominal ağrı ve artrit ile karakterizedir. HSP çocukluk çağının en sık görülen vaskülitik hastalığıdır. Prognoz hastaların çoğunda genellikle iyidir bununla birlikte akut dönemde ağır gastrointestinal tutulum, akut ve kronik dönemde renal tutulum ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Purpura, kolik tarzda karın ağrısı ve artrit birlikte vakaların çoğunda görülse de, olguların %50'den fazlasında purpura ile beraber diğer semptomlardan (purpura, subkutan ödem, artrit, karın ağrısı vb.) bir veya birkaçı başlangıçta veya sonradan görülür. İki yaştan küçük çocuklar iki yaşından büyük çocuklarla karşılaştırıldığında böbrek tutulumu daha az, subkutan ödem daha sık görülmüştür. Yetişkinlerde renal tutulum çok daha sık ve şiddetlidir. Hastalık çoğunlukla ortalama 2-4 hafta sürer ve olguların yarısında altı hafta içinde bulgular tekrarlayabilir. HSP patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber antijenik uyarılara karşı gelişen immun kompleks reaksiyonundan kaynaklanan, IgA ilişkili inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Küçük damarlarda immun kompleks birikimi, polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofajları da içeren inflamatuvar hücrelerini aktive eder ve, oksidatif stres ile lipid peroksidasyonunu tetikleyen reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur. Reaktif oksijen Türevleri, oksijen metabolizması sırasında küçük miktarda üretilir ve antioksidan metabolizması tarafından uzaklaştırılır. Oksidanların artması ve antioksidanların azalması, nihayetinde dokulara zarar veren oksidatif stresi ortaya çıkarır. HSP, oksidatif stresin önemli olduğu hastalıklardan biridir.

Bu çalışmada; HSP tanısı almış hastalarda saptanan bulguların doğrultusunda, KSÜ Tıp Fakültesi çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran HSP tanılı vakalarda, rutin biyokimyasal parametreler, hemogram, CRP, sedimantasyon, tam idrar tahlili, gaytada gizli kan, Katalaz, Süperoksit dismutaz, Malondialdehit çalışılacaktır.

Bulunan değerler SPSS programına kaydedilerek gruplar arasında kıyaslama yapılacak ve veriler analiz edilerek risk faktörleri belirlenmeye çalışılacaktır. Çalışmaya alındığınızda sizden yaklaşık 7 cc kan alınacaktır ve bu miktar size/çocuğunuza zarar vermeyecek miktardadır. Alınmış bu kandan laboratuvar ortamı hazırlandıktan sonra,

oksidatif stres parametreleri çalışılacaktır. Analizlerde patolojik bulgu saptanan çocuklar tekrar çağrılarak bilgilendirilip gerekli tedbirler alınacaktır. Bu işlem için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Laboratuvar sonuçları sizden başkası ile paylaşılmayacaktır.

Sizin / ocuğunuzun araştırmaya katılımı isteğinize bağlıdır ve siz/çocuğunuz istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan ekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin/çocuğunuzun orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilecektir

Araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için KSU TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'ndan Dr Kadir SÖYLEMEZ 'e 05057283417 numaralı telefonda günün 24 saatinde erişebilirsiniz.

Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/veya nedenler,

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre, 3 kontrol

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı, 100 gönüllü

Gönüllülerden elde edilecek olan Biyolojik Materyaller bilimsel çalışma amacı ile kullanılacaktır.

Biyolojik materyallerin analizleri yurtdışında yapıp yapılmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

NOT:

1. *BGOF, gönüllü ve/veya yasal temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlölükten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.*
2. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):
 - “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
 - (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
 - Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
 - İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
 - Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

şeklinde gönüllünün konu ile ilgili rızası, Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınmak suretiyle yapılması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum ilk öğrenimime Kahramanmaraş'a bağlı Türkoğlu ilçesinde başladım daha sonra Adıyaman Besni Dumlupınar ilkokulunda ilköğrenimimi tamamladım, orta öğrenimimi Besni lisesinde tamamladım, ve daha sonra lise öğrenimimi Gaziantep Cumhuriyet lisesinde tamaladım. Lise hayatımın sonrasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimi görmeye hak kazandım.

2006 yılında tıp doktoru ünvanı aldım. 2006-2011 yılları arsında Adıyaman Besni ilçesi Beşyol Aile Sağlığı Merkezinde hekimlik görevimi icra ettim. 2011 yılında tıpta uzmanlık sınavı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 2015 yılında uzmanlık eğitimi tamamladım.