

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**KIRIKKALE YÖRESİNDE SAPTANAN HENOCH-
SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARIN KLİNİK
TUTULUM YÖNÜNDEN İNCELENMESİ VE
MİKROALBÜMİNÜRİ VARLIĞI İLE FMF GEN
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ümüt ALTUĞ

Uzmanlık Tezi

**KIRIKKALE
2010**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**KIRIKKALE YÖRESİNDE SAPTANAN HENOCH
SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARIN KLİNİK
TUTULUM YÖNÜNDEN İNCELENMESİ VE
MİKROALBÜMİNÜRİ VARLIĞI İLE FMF GEN
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ümüt ALTUĞ

Uzmanlık Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cüneyt ENSARİ**

**KIRIKKALE
2010**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/09/2010

Prof.Dr.Didem ALİEFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.M.Cüneyt ENSARİ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

Prof.Dr.Selda BÜLBÜL
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma sürecinde büyük katkısı olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen hocam sayın Prof.Dr. Cüneyt Ensari`ye, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım sayın Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu, Prof.Dr. Selda Hızel Bülbul, Doç.Dr. Fulya Demirçeken, Yrd.Doç.Dr. Cihat Şanlı ve Yrd.Doç.Dr. Meryem Albayrak`a, buradan ayrılmış olsalar da eğitimimde büyük katkıları olan Doç.Dr.Olcay Evliyaoğlu ve Dr. Emine Mısırlıoğlu`na teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana tezimin laboratuvar çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi sayın Dr. Derya Beyza Sayın ve Dr. Feryal Çabuk`a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca kader ortaklığı yaptığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi ve ilgilerini her zaman hissettiren sevgili annem ve babama teşekkür ederim.

Birçok zorluğu atlatırken sevgi ve desteğini hiç eksiltmeden hemen yanı başımda olan sevgili eşim Selda Can Altuğ`a teşekkür ederim.

ÖZET

Altuğ Ü, Kırıkkale Yöresinde Saptanan Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Klinik Tutulum Yönünden İncelenmesi ve Mikroalbüminüri Varlığı İle Fmf Gen Birlikteliğinin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağının en sık görülen akut, sistemik vaskülitidir. Olup palpabl purpura, artrit ve/veya artralji, abdominal ağrı, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit ile karakterizedir.

HSP her yaşta ortaya çıkabilirse de en sık 3-15 yaşları arasında ve erkeklerde kızlardan 1.5-2 kat fazla görülür. Toplumdaki insidansı 10-20.4/100.000 olarak tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda Şubat 2007-Mayıs 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'ne başvurarak Henoch-Schönlein purpurası tanısı aldıktan sonra Çocuk Nefroloji polikliniğinde düzenli olarak izlenmiş 42 olgu genel özellikleri, mikroalbüminüri ve MEFV gen mutasyonları açısından incelendi.

24 (%57,1)'si kız, 18 (%42,9)'si erkek olup erkek / kız oranı 0,75 olarak tespit edildi. Olguların yaşları 4 ile 14 arasında değişmekte olup ortalama yaş $8,42 \pm 2,69$ bulundu.

Hastalığın en ciddi bulgusu olan renal tutulum olguların %25,6'sında tespit edildi. Renal tutulum olguların tamamında ilk 3 ay içinde ortaya çıkmıştı.

HSP'nin FMF ile birlikteliği bilinmektedir. Çalışmamızda 12 (%30,7) olguda MEFV gen mutasyonu saptanmıştı. E148Q, M694V ve M680I (G/C) mutasyonları en sık görülen mutasyonlardı. Mutasyon olan grupla mutasyon olmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve klinik tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmasa da sedimentasyon ve CRP yüksekliği açısından anlamlı düzeyde farklılık saptandı. HSP'lı hastalarımızda saptanan gen mutasyonları hastalık gelişiminde önemli bir predispozan olarak düşünülmektedir.

Renal tutulum olmayan 32 olgudan 2 (%6,2) olguda mikroalbüminüri görülmüştü. Henoch-Schonlein purpurası çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalık olsa da renal tutulum prognozu belirleyen en önemli faktördür. HSP başlangıcında henüz klinik olarak görünür bir böbrek bulgusu gelişmese de immün kompleksler sonucu böbreklerde rutin yöntemlerle gösterilemeyen bir hasar olabileceğini belirlemek önemlidir ve bu amaçla mikroalbüminüri ölçümü yapılması klinik anlam taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası, Mikroalbüminüri, Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu, Çocuk

ABSTRACT

Altuğ Ü, Study of the Patients with Henoch-Schönlein Purpura found in Kırıkkale Region in terms of Clinical Retention and Research of Microalbuminuri Presence and Fmf Gene Association, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialty Thesis, Kırıkkale, 2010.

Henoch-Schönlein purpura is one of the most acute, systemic vasculitides of childhood and it is characterized with palpable purpura, arthritis and/or arthralgia, abdominal pain, gastrointestinal bleeding and glomerulonefrit.

Despite HSP might emerge at any age, it is mostly seen between the ages of 3-15 and it occurs about 1.5, 2 times as often in boys than in girls. Incidence in the society is estimated at 10-20.4/100.000.

In our study 42 cases, who applied to Kırıkkale University School of Medicine Department of Pediatrics between February 2007 and May 2010 and followed regularly in Pediatric Nephrology Polyclinic upon being diagnosed with Henoch-Schönlein purpura, were examined in terms of general characteristics, microalbuminuri and MEFV gene mutations.

24 (57,1 %) of the patients were female and 18 (42,9 %) were male; male/female ratio is determined as 0,75. Ages of the cases differ between 4 and 14 and the average age is determined as $8,42 \pm 2,69$.

Renal retention, which is the most severe symptom of the disease was determined in 23,8 % of the cases. Renal retention emerged in all cases within the first 3 months.

The association of HSP and FMF is not known. In our study MEFV gene mutation was determined in 12 (28,6 %) cases. E148Q, M694V and M680I(G/C) mutations

were the most frequent mutations. Gene mutations found in our patients with HSP are considered as an important predisposing in disease development.

Microalbuminuri was observed in 2 (6,2 %) cases out of 32 cases that did not have renal retention. Even though Henoch-Schonlein purpura is mostly a self-limiting disease, renal retention is the most important factor determining prognosis. Despite clinically visible nephrotic symptom is not developed at the beginning of HSP, it is important to note that a damage which cannot be determined via routine methods might occur in the kidneys due to immune complexes and accordingly microalbuminuri measurement might be clinically meaningful.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, Microalbuminuri, Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutation , Child

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
Tanım	2
Tarihçe	2
Epidemiyoloji	2
Etyoloji	3
Patogenez	4
Histopatoloji	5
Klinik Bulgular	5
Cilt Bulguları	6
Eklem Bulguları	7
Gastrointestinal Sistem Bulguları	7
Renal Bulgular	8
Diğer Bulgular	11
Laboratuvar Bulguları	11
Tanı	12
Ayrıcı Tanı	13
Tedavi	15
Klinik Gidiş	17
HSP-FMF İlişkisi	18
Mikroalbüminüri	20
3. MATERYAL VE METOD	22

MEFV Gen Mutasyonlarının Çalışılması	24
İstatistiksel İncelemeler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
AIHÖ	Akut İnfantil Hemorajik Ödem
ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Antinötrofilik sistoplazmik antikor
ASO	Antistreptolizin O
C3	Kompleman faktör 3
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
FMF	Familial Mediterrenian Fever (Ailevi Akdeniz Atesi)
GİS	Gastrointestinal sistem
GÜS	Genitoüriner sistem
HLA	Human Leukocyte Antigen (insan lökosit antijeni)
HSP	Henoch schönlein purpurası
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
IL-1	İnterlökin-1
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MEFV	Mediterranean Fever
PAN	Poliarteritis nodosa
SSS	Santral sinir sistemi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1 : HSP'li Olguların Cinsiyet Dağılımı	26
4.2 : HSP'li Olguların Hastalık Başlangıç Zamanına Göre Mevsimsel Dağılımı	27
4.3 : HSP'li olgularda İlk Şikayetlerin Dağılım Grafiği	29
4.4 : HSP'li Olguların Takipleri Süresince Gelişen Klinik Bulgularının Dağılım Grafiği	30
4.5 : HSP'li Olguların Eklem Bulgularının Dağılım Grafiği	31
4.6 : Artriti Bulunan HSP'li Olguların Tutulan Eklemlere Göre Dağılım Grafiği	32
4.7 : HSP'li Olguların Gastrointestinal Bulgularının Dağılım Grafiği	33
4.8 : HSP'li Olguların Renal Tutulum Bulgularının Dağılım Grafiği	34
4.9 : HSP'li Olgularda Anemi, Lökositoz, Trombositoz İle Yüksek Saptanan Akut Faz Değerlerinin Dağılım Grafiği	35

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 : HSP klinik tutulumlara göre tedavi seçenekleri	16
4.1 : HSP'li Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	26
4.2 : HSP'li Olgularda Predispozan Faktör Olabilecek Enfeksiyonlar, Aşılama, İlaç Kullanımları	27
4.3 : HSP'li Olguların İlk Şikayetlerinin Dağılımı	28
4.4 : HSP'li Olgularda Hastalık Takibi Sırasında Gelişen Klinik Bulgular	29
4.5 : HSP'li Olguların Eklem Bulgularının Dağılımı	30
4.6 : Artriti Bulunan HSP'li Olguların Tutulan Eklemlere Göre Dağılımı	31
4.7 : HSP'li Olguların Gastrointestinal Tutulum Bulgularının Dağılımı	32
4.8 : HSP'li Olgularda Renal Tutulum Bulgularının Dağılımı	33
4.9 : HSP'li Olguların Hemogram ve Akut Faz Ortalama Değerleri*	34
4.10 : HSP'li Olgularda Patolojik Laboratuvar Bulgularının Dağılımı*	35
4.11 : HSP'li Hastalarda MEFV Gen Mutasyonları Dağılımı	36
4.12 : HSP'li Hastaların MEF Gen Mutasyonları ve Kliniğe Göre Dağılımı	36
4.13 : HSP'li Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulguları ile MEFV Gen Mutasyonları Dağılımı	37
4.14 : HSP'li Olgularda Uygulanan Tedavi Yaklaşımları	38
4.15 : HSP'li Olgularda Oral Ve/Veya İntravenöz Steroid Kullanım Nedenlerinin Dağılımı	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen akut, sistemik vaskülitidir. Çocuklardaki trombositopenik olmayan purpuranın da en sık sebebi olan HSP; palpabl purpura, artrit ve/veya artralji, abdominal ağrı, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit ile karakterizedir (1-3).

HSP genellikle kendini sınırlar ve 4-6 haftada spontan iyileşme gösterir. Olguların yaklaşık yarısında, çoğunlukla ilk 6 hafta içinde bulgular yineleyebilir (4). Bununla birlikte hastaların küçük bir kısmında gelişen ağır gastrointestinal ve renal komplikasyonlar hayatı tehdit edici olabilir (4,5).

Renal tutulum hastalığın en ciddi özelliğidir. Uzun dönem prognozu renal tutulum belirler. En sık mikroskopik hematüri ve proteinüri renal tutulum bulgusu olarak karşımıza çıkar. İzole mikroskopik hematüri spontan düzelme eğilimindeyken olguların %1'e yakın kısmında son dönem renal yetersizlik gelişebilir (1,6).

Literatürde HSP nefropatisi özellikleri, tanı ve tedavisi çok sayıda çalışmada araştırılmakla birlikte erken renal tutulumda önemli bir parametre olduğu bilinen mikroalbuminürinin HSP'li hastalarda hiç incelenmemiş olması dikkat çekicidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA=FMF)'nin vaskülit gelişimine yatkınlık oluşturduğu ve bu yatkınlığın genetik yapı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen HSP 'lı hastalardaki klinik bulguların incelenmesi ve renal tutulum yönünden idrarda mikroalbuminüri varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca HSP tanısı alan hastalarda FMF geni varlığının araştırılması ve FMF tanısı almış olan hastalardaki bulgularla karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tanım

HSP, trombositopeni olmadan purpura, artrit, artalji, karın ağrısı, gastrointestinal sistem kanaması ve böbrek tutulumu ile karakterize çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir. Primer lezyon, küçük kan damarlarındaki inflamasyondur. Deri lezyonu en belirgin bulgusudur (1-3).

Tarihçe

Ondokuzuncu yüzyılda Heberden ve Robert Willian, HSP'ye uyan bulguları olan olgular bildirmişlerdir. Daha sonra Johan Schönlein deri bulgularını, Eduard Henoch ise gastrointestinal sistem tutulumunu ve renal bulguları tanımlamıştır (3-6,8).

Epidemiyoloji

HSP, herhangi bir yaşta görülebilir ancak temelde bir çocukluk çağı hastalığıdır ve en sık çocukluk yaş grubunda görülmektedir. Sıklıkla 5-15 yaş arası görülmekle beraber, bebeklerde ve yetişkin yaş grubunda da olgular bildirilmiştir (1,6,9). Toplumda görülme oranı 10-20.4/100,000 olarak tahmin edilmektedir (9). İngiltere'de yapılan bir çalışmada insidansın 4-6 yaş grubunda en yüksek (70,3/100.000) olduğu bildirilmiştir (6). 14 yaş altındaki genç çocuklarda yüksek oranda (22,1/100.000) görülmektedir (6). Birçok seride erkeklerde kızlardan 2 kat daha sık olduğu bildirilmektedir. Ancak kızlarda daha sık olduğunu bildiren yayınlar da vardır (4). Hastalıkta genetik geçiş yoktur, aile hikayesi genellikle negatiftir (10,11). Hastalık tüm yıl boyunca görülebilir, bununla birlikte kış,sonbahar ve

ilkbahar aylarında yaz aylarına göre daha sık görülmektedir ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkmaktadır (4).

Etyoloji

Hastalığın nedeni, tam olarak bilinmemekle beraber, bir çok faktör etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır (1,3,7). Enfeksiyonun etyolojideki rolü tartışmalıdır. Hastalığın kış, sonbahar, ilkbahar gibi streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) yaygın olduğu mevsimlerde artış göstermesi enfeksiyonun etyolojideki rolünü güçlendirmektedir (6).

İlk olarak Schönlein'in fark ettiği gibi HSP genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık yarısında bulgular ortaya çıkmadan kısa bir süre önce üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirme öyküsü vardır. Geniş bir İtalyan kohort çalışmasında hastaların 2/3 ünde (63/150 solunum yolu enfeksiyonu, 37/150 diğer enfeksiyonlar ve ateş) HSP gelişmeden önce muhtemel enfeksiyöz ajan saptanmış (4). Çalışmalarda herhangi bir patojenin tek başına HSP'ye yol açtığı gösterilememiştir (11-14).

HSP gelişiminde birçok organizma gösterilmesine rağmen en sık A grubu beta hemolitik streptokok %36 oranında görülmektedir. Diğer organizmalar arasında hepatit A ve B, CMV, HIV, adenovirüs, mycoplasma, herpes simpleks, helicobacter pylori, toxocara canis, parvovirüs B19, varisella yer almaktadır. (4)

Ayrıca HSP'nin kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR) , pnömokok, influenza, meningokok ve hepatitB aşılardan sonra da geliştiği bildirilmiştir (10,11).

HSP ve takibinde renal tutulum gelişiminde genetik yatkınlık söz konusu olabilir. HLA (insan lökosit antijeni) sınıf II genleri, renin-anjiyotensin sistemi genleri ve IL-1 β gibi sitokinlerin içinde yer aldığı birçok faktör genetik yatkınlıkta rol alabilir (4,6).

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ile HSP birlikteliği de yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (15-19). Bazı hastalarda böcek sokması, ilaçlar ve diyetle bulunan allerjen maddelerin hastalığa neden olabilmesi HSP'nin alerjik bir zeminde gelişebileceğini düşündürmektedir (11).

Patogenez

Hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte IgA'nın HSP'nin etyopatogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Henoch-Schönlein purpurasında temel patolojinin, tutulan organların küçük damarlarının IgA'ya bağlı vasküliti olduğu kabul edilmektedir (3,6,20).

IgA'nın IgA1 ve IgA2 olmak üzere 2 izotipi bulunmaktadır. Sekresyonlarda bulunan IgA'nın %60'ı IgA2 tipinde ve genellikle polimerik yapıda, serumda bulunan IgA ise baskın olarak IgA1 tipinde ve %90'ı monomerik yapıdadır. Bununla birlikte cilt, gastrointestinal ve glomerüler kapiller sistemde depolanan baskın olarak polimerik yapıdaki IgA1 tipidir (4).

HSP ilişkili nefritli hastalarda nefrit olmayan veya kontrol grubu ile kıyaslandığında glikolize IgA1'in anormal olarak arttığı rapor edilmiştir (1).

Serum IgA düzeyi, artmış yapım veya azalmış renal klirensle ilgili olarak genellikle artmıştır (3,6,20). IgA, IgG ve belki de bazı başka proteinler ile ilişkiye girer ve sonuçta yüksek molekül ağırlıklı makromoleküller oluşturur. Bu makromoleküller kompleman sistemini alternan yoldan aktive eder. IgA fizik özelliklerinden dolayı veya spesifiklerine bağlı olarak yada klirens mekanizmasındaki yetersizlik nedeniyle hedef organlarda depolanır ve koagülasyon döngüsünü de içeren inflamatuvar olayların başlamasına neden olur. Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir (4).

HSP patogenezinde koagülasyon sisteminin rolü üzerine yapılan bir çalışmada HSP'de artmış IgA'nın prostaglandin I2 sentezi inhibisyonunu arttırdığı ve bunun da plazminojende defekt oluşturduğu bildirilmiştir. Bu defekt fibrin

stabilizan faktör (FXIII)'ün azalmasına ve Von Willebrand faktör düzeyinin artmasına neden olarak fibrinin intraglomerüler alanda birikmesine yol açar (3).

Bazı çalışmalarda bilinmeyen bir antijenik uyarının, IgA'da artış ve nekrozitan vaskülit ile sonlanacak mekanizmaları tetiklediği ileri sürülmüştür (3,6,20).

Histopatoloji

HSP dokularda IgA içeren immün komplekslerin birikmesi ile karakterize sistemik bir vaskülitir. HSP tanısı için esas olan lezyon lökositoklastik vaskülitir (1). HSP dermisin küçük damarlarındaki nekrotizan vaskülit ve subepidermal hemorajiyi içeren cilt lezyonları ile ön plana çıkmaktadır (11,12).

Hastalığın tipik histolojik bulgusu dermal damarlarda ve çevresinde nötrofil infiltrasyonu izlenmesidir Tutulan organların küçük damarlarında IgA çökmesi belirgindir. Hastalık esnasında serum IgA düzeylerinde artma, dolaşımda IgA içeren immün kompleksler ve damar duvarları ile renal mezengiumda IgA birikimleri saptanmaktadır (21).

HSP nefritindeki fokal ve segmental proliferatif glomerülo nefrit IgA nefropatisinden ayırt edilemez. HSP nefriti ile IgA nefropatisi renal tutulum dışındaki klinik bulgularla ayırt edilir (4).

Klinik Bulgular

HSP akut olarak başlangıç gösterebileceği gibi sadece birkaç belirtinin aynı anda veya haftalar, aylar içinde belirtilerin sinsi bir şekilde arka arkaya çıkmasıyla da başlayabilir. Klinik semptomlar küçük damar hasarının lokalizasyonlarının sonucudur (1,10).

Henoch-Schönlein purpurasının klinik bulguları; trombositopeni olmaksızın ortaya çıkan palpabl purpura şeklinde deri döküntüleri, eklem bulguları, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve renal tutulum ile karakterizedir

(3,6,8,13,20,21).

Hastalık çoğunlukla ortalama 4-6 hafta kadar sürer. Olguların yaklaşık yarısında, çoğunlukla ilk 6 hafta içinde bulgular yineleyebilir. Nadiren 7 yıla kadar yineleyen olgular bildirilmiştir (13).

HSP ileri yaşlarda genellikle daha ağır bulgularla ortaya çıkar. Bu yaşlarda böbrek tutulumu daha sık görülür ve şiddetli seyreder. İki yaş altında ise daha hafif bir klinik gidiş görülebilmektedir (3,6,8,21).

Cilt Bulguları

Döküntü olguların tümünde vardır ve çoğunlukla ilk bulgudur. Karakteristik döküntü 2-10 mm boyutlarında, yer yer kümeler oluşturan, ciltten kabarık mor renkte basmakla solmayan purpura seklindedir. Olguların yarısında hastalık sadece purpura ile kendini gösterebilir (3,6,8,13,20,22).

Döküntü, simetrik olarak özellikle kalça, ayaklar ve dirseklerin ekstansör yüzleri gibi basıya maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Döküntü kollar, yüz ve kulaklarda da olabilir; ama genellikle gövdede döküntü görülmez. Bazen lezyonlar peteşial, ürtikeryal, büllöz özellik gösterebilir. Ciddi büllöz lezyonlar çocuklarda nadirdir ve hastaların %2'sinde görülür (4) Lezyonlar başlangıçta basmakla solabilir ve kaşıntılı (ürtikeryal) olabilirse de daha sonra tipik kaşıntısız purpuraya dönüşür. Purpura başlangıçta kırmızı iken giderek mor bir renk alır (3,6,8,13,20,22).

Bazen de tipik olan kalça ve ayak bileklerinde hiç döküntü olmadan vücudun diğer bölgelerinde döküntü görülebilir. Döküntülerin özellikle gluteal alanın altında hakim olması, gün içindeki aktivitelerle artması, HSP'de dikkat çeken diğer özelliklerdendir. HSP'de döküntüye ek olarak saçlı deride, alt ekstremitelerde ve

ellerde yumuşak doku şişliği görülebilir (13). Bazen döküntüden önce ortaya çıkabilen bu şişlikler, anjioödeme bağlı olarak gelişir, proteinüri varlığı veya şiddeti ile ilişkili değildir ve basmakla iz bırakmaz (1-3,10-12).

Eklem Bulguları

Artrit veya artralji semptomları vakaların %15-25`inde görülürken hastalık süresince bütün hastaların %82`sinde eklem tutulumu bildirilmiştir (4).

Eklem bulguları akut artrit ve/veya artralji şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Yaklaşık %25 olguda döküntüden önce ilk bulgu olarak akut artrit ya da artralji ortaya çıkabilir (3,6,8,13,20,22).

Henoch-Schönlein purpuralı olgularda eklem tutulumu kendini sınırlayıcı özelliktedir ve deformite bırakmaz (3,6).

Sıklıkla dizler ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler tutulurken el bilekleri, dirsekler ve parmaklar da etkilenebilir. 100 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastaların %72`sinde ayak ve ayak bileği, %50`sinde diz, %26`sında eller ve el bilekleri, %10`unda dirsek tutulumu rapor edilmiş (4).

Etkilenen eklemlerde şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı mevcuttur. Eklem tutulumu periartiküler tarzda olduğundan eklem içinde kanama ve sıvı birikimi beklenmez. Eklem bulguları geçici ise de aktif hastalık süresince yeniden belirginleşebilir. Eklem dağılımı poliartiküler şekildedir (3,6,8,13,20,22).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, HSP`li olgularda %50-75 oranında genellikle karın ağrısı şeklinde başlar, en sık kolik tarzında ağrı görülür. Diğer belirtiler arasında kusma ve aşikar kanama veya gaytada gizli kan pozitifliği şeklinde

görülen gastrointestinal kanama sayılabilir. Semptomlar vaskülit nedeni ile bağırsak duvarında oluşan ödem ve kanamaya bağlı olarak gelişir (4).

Çoğunlukla döküntüyle birlikte ilk haftada, tamamına yakını ilk ayda ortaya çıkar (1,10,11).

Karın ağrısı hastaların %15-40'ında döküntüden önce başlayabilir (13,20-22). Gastrointestinal kanama olguların yaklaşık yarısında gözlenir, benzidin pozitif gizli kanamadan taze kanlı dışkı ya da melenaya kadar değişik şekillerde olabilir.

Ağır GİS komplikasyonları olguların yaklaşık %5'inde görülür ve çoğunlukla döküntüden sonra ortaya çıkar. En sık invajinasyon olmak üzere bağırsakta iskemi, enfarkt, nekroz, perforasyon, fistül oluşumu, geç ileal striktür, akut apandisit, masif üst GİS kanama, pankreatit, protein kaybettiren enteropati, safra kesesi hidropsu ve psödomembranöz kolit görülebilir (13,20-22).

Karın ağrısı döküntüden önce başladığında klinik özellikler akut batın tablosu göstermekte ve hastalara gereksiz laparotomiler yapılabilmektedir. İnvajinasyon, perforasyon, nekroz ve masif kanama halinde cerrahi müdahale gereklidir (1,3,6,9,10, 13,20-22).

Gastrointestinal sistem tutulumu radyolojik yöntemlerle, endoskopiyle ve bağırsak lezyonlarının cerrahi olarak serozal yüzden gözlenmesiyle tespit edilebilir. Direk abdominal grafinin HSP'li hastalarda perforasyon tanısında önemli yeri vardır (22).

Renal Bulgular

Böbrek tutulumu, HSP'da önemli bulgulardan biridir. Böbrek tutulumunun sıklığı çalışmanın yapıldığı merkezlere bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama %20-50 civarındadır (4-6). Böbrek tutulumu hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon şeklinde görülebilir (4). Böbrekle ilgili belirtilerin hastalığın ilk bulgusu olması çok nadirdir. HSP temelde

bir vaskülit olduğu için böbrek tutulumu genellikle glomerülonefrit şeklindedir (23,24).

HSP'na bağlı nefropati olguların %75-80'inde döküntünün başlangıcından sonraki ilk 4 haftada ve tamamına yakınında ilk 3 ay içerisinde gelişirse de olguların %3'ünde döküntüden aylarca önce ve küçük bir kısmında döküntüden yıllar sonra başlayabilir (4,24).

Renal tutulumun özgün bulgusu genellikle mikroskopik olan hematüridir. Mikroskopik hematüri nefritli olguların tamamına yakınında görülürken makroskopik hematüri görülme sıklığı ise yaklaşık %40'tır. Genellikle hematüriye farklı düzeylerde proteinüri de eşlik eder ancak nefrotik düzeyde (>40mg/m2/sa) proteinüri seyrek (21). Akut nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik gibi ciddi renal tutulum insidansı seçilmemiş serilerde %5-7 civarındadır. Hipertansiyon renal tutulumda olabileceği gibi renal tutulum olmadan da gelişebilir (4).

Renal tutulumu olan olguların yaklaşık %20'sinde izole mikroskopik hematüri, %45'inde hematüri ve proteinüri, %15'inde nefrotik sendrom ve %20'sinde ise nefritik/nefrotik sendrom görülmektedir (13).

HSP nefritinde modifiye Meadow sınıflaması (24-26) kullanılmaktadır:

grup 1, mikroskopik hematüri

grup 2, makroskopik hematüri

grup 3, persistan hafif proteinüri (>20mg/m2/sa) ± hematüri

grup 4, nefritik sendrom (hematüri, GFR'de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)

grup 5, nefrotik sendrom (>40mg/m2/sa proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem)

grup 6, mikst nefritik/nefrotik sendrom

HSP’da hematüri geçici, kalıcı ya da tekrarlayıcı tarzda olabilir. Hematüri, purpura nökslerine eşlik edebilir veya böbrek dışı bulgular ortadan kalktıktan uzun bir süre sonra, çoğunlukla da bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben relaps bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Proteinüri minimal, hafif, orta veya ciddi olabilir. Şiddetli olmayan proteinüri kısa sürede düzelebilir yada kronikleşebilir. Hastalığın seyirinde akut nefritik sendrom sırasında yada uzun dönem için de glomerüler filtrasyon hızında azalma, azotemi ve son dönem renal yetersizlik gelişebilir. Son dönem renal yetersizlik genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 3 yıl içerisinde gelişmektedir ancak 15 yıl sonrasına kadar uzayan olgular da bildirilmiştir. Nefropatinin şiddeti ile böbrek dışı bulguların şiddeti arasında ilişki olup olmadığı tartışmalıdır (13,24,27).

Proteinürinin devam etmesi, renal yetmezliğin en iyi göstergesidir. Belirgin proteinüri, nefrotik sendrom veya bozulmuş renal fonksiyon olsun ya da olmasın kronik renal yetmezlik gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Nefritik veya nefrotik sendrom bulguları olmayan, idrar, kan bulguları normale dönen çocuklarda, son dönem böbrek hastalığı gelişmesi beklenen bir durum değildir. İki yıl içinde iyileşmeyen böbrek bulguları, hastalığın kronikleştiğini göstermektedir (2,26-31).

Pozitif idrar bulgusu devam eden veya major böbrek bulguları görülen nefritik olgularda veya nefrotik sendrom olup olmadığına karar verilemeyen olgularda böbrek biyopsisi yapılmalıdır (1,6).

HSP’de renal tutulumu olan hastalarda prognoz oldukça değişkendir. HSP’de mortalitenin en önemli nedeni renal tutulumdur ve mortalite oranı %1’in altındadır. Bunun yanında yapılan uzun süreli takiplerde ise morbiditenin %1 civarlarında olduğu belirtilmektedir (1,6,29).

HSP’de hastalığın başlangıcında renal tutulumu bulunmasa bile renal tutulum yönünden risk faktörü içeren hastalar sonraki kontrollerinde renal tutulum yönünden dikkatle izlenmelidirler. Ayrıca renal tutulumu bulunan hastaların en az 5 yıl süreyle takibinin önem taşıdığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (1,2,6,26,28,32).

Diğer Bulgular

Skrotal kapillerlerde vaskülit sonucu testisler, spermatik kordon, epididim ve skrotum duvarında iltihap ve kanama gelişebilir. Akut skrotal şişlik olguların %2-35'inde görülür ve testis torsiyonundan ayırt edilmesi güç olabilir. Gerçek torsiyon ise çok nadirdir (3,6,21).

Bir çalışmada 93 HSP'li erkek çocuktan 27 tanesinde genital sistem tutulumu rapor edilmiş (4). Diğer nadir genitoüriner komplikasyonlar hidronefroz, üreterde kalsifikasyon, mesane duvarında hematoma ve üretrit şeklinde sayılabilir (3,6,13,20,21).

Hastaların %1-8'inde santral sinir sistemi tutulumu meydana gelmektedir. Santral sinir sisteminin (SSS'nin) vaskülitini 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 (2,3). Prospektif bir çalışmada 26 hastanın %31'inde baş ağrısı ve %46'sında EEG anormallikleri saptanmış (4).

Pulmoner tutulum nadir görülür. Sıklıkla erişkinlerde görülmesine rağmen çocuklarda da pulmoner komplikasyonlar tanımlanmış. En çok görülen ve en şiddetli klinik tablo diffüz alveolar hemorajidir, ancak interstisyel pnömoni veya interstisyel fibrozis de görülebilir (4).

Göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit, subkonjunktival kanama nadiren görülmektedir (1,10,11).

Laboratuvar Bulguları

Hastalığın tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak diğer hastalıkların dışlanması için laboratuvar incelemeleri gereklidir. Tam kan sayımında orta derecede lökositoz ve sola kayma görülebilir. Bazen lökosit sayımı normal de bulunabilir. Eozinofili görülebilir. Kanama yoksa hemoglobin ve hematokrit

değerleri normaldir. Trombosit sayısı normaldir ve trombosit sayısının normal olması HSP tanısı için gereklidir (10,11).

Kusma yoksa elektrolitler normal sınırlar içerisinde. Böbrek tutulumu olan olgularda üre ve kreatinin düzeyleri yükselebilir. Kanama ve pıhtılaşma testleri normaldir. Antinötrofilik antikor, antinükleer antikor ve romatoid faktör negatiftir. Böbrek tutulumu olduğunda idrar bulguları (hematüri, proteinüri) saptanır. Başlangıçta idrar bulguları olmasa bile daha sonradan böbrek tutulumu olabileceği için 3 ay boyunca birer ay ara ile idrar analizleri yapılmalıdır. HSP'li hastaların önemli bir kısmında serum IgA düzeyinde artma ve faktör XIII seviyesinde azalma vardır (3,6,8).

HSP'da gastrointestinal bulgular olsun ya da olmasın tüm olgularda gaitada gizli kan varlığı araştırılmalıdır. Karın ağrısı olan hastaların %80'inde gaitada gizli kan saptanmaktadır (10,11).

Makroskopik veya mikroskopik hematüri, proteinüri renal tutulumu düşündürür. Bu nedenle HSP'li çocukların izlemleri süresince aralıklı idrar incelemeleri son derece önemlidir. Böbrek bulguları döküntünün başlangıcından daha sonra ortaya çıkabileceği için başlangıçta idrar bulguları normal olsa da 1 ay ara ile 3 ay boyunca idrar analizleri yapılmalıdır (3,6,8).

Proteinüri saptandığında mutlaka 24 saatlik idrar toplanarak veya bu mümkün olamıyorsa tek idrar örneğinde protein-kreatinin oranı hesaplanarak proteinürünün şiddeti belirlenmelidir.

Tanı

HSP'de tanı ölçütleri ise ACR (American Collage of Rheumatology) ve EULAR/PRES (European League Against Rheumatism / Paediatric Rheumatology European Society) tarafından bildirilmiştir (10).

ACR ölçütleri: Hastanın 20 yaş altında olması

Ele gelen purpura

Karın ağrısı

Biyopside damar duvarında granülositlerin bulunması

EULAR / PRES ölçütleri : Yaygın karın ağrısı

Baskın IgA depolanması gösteren herhangi bir biyopsi

Artrit yada artralji

Renal tutulum (hematüri ve /veya proteinüri)

HSP tanısı için ACR'e göre 4 ölçütten ikisinin; EULAR/PRES'e göre palpabl purpura ve belirlenen dört ölçütten en az birisinin bulunması gerekmektedir (10).

HSP'da ödem, döküntü, abdominal şikayetler ve renal tutulum bulgularını içeren belirtilerin uzun bir periyod içinde meydana gelebilmesi, diğer vaskülitik sendromlarla ve otoimmün hastalıklarla (FMF, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi) birlikte ortaya çıkabilmesi tanıda zorluğa yol açabilmektedir (9).

Başlangıçta tipik döküntü ile diğer bulgular birlikte ortaya çıktığında tanı koymak zor olmasa da %15-35 sıklıkla gastrointestinal veya eklem bulguları daha önce ortaya çıkabilmektedir ve bu durumda HSP tanısı güçleşmektedir. Böyle bir durumda purpura genellikle ilk bulgulardan sonraki 7 gün içerisinde gelişmektedir. Tanı güçlüğü olan olgularda histopatolojik inceleme ve ciltte IgA depolanması içeren lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi önemlidir (13). Ancak IgA depolanmasının her zaman saptanmadığı bilinmektedir (11).

Ayrıncı Tanı

Döküntü, artrit, GİS ve renal bulguların birlikte değerlendirilmesi mümkün olduğunda HSP tanısı güç değildir. Tanı güçlüğü bir semptom ağır bastığında ya da birden çok organ tutulumu fark edilemediğinde ortaya çıkabilmektedir (20,21).

Döküntü, ITP (immüntrombositopenik purpura), yaygın damar içi pıhtılaşması, hemolitik üremik sendrom gibi hemorajik diyatezler veya sepsis ile karışabilmektedir (20,21).

Trombosit sayısı ve pıhtılaşma testleri hemorajik diatez tanısından, uygun örneklerden alınan kültürler ve daha iyi klinik durum sepsis tanısından uzaklaştırır. Ayrıca çocuk istismarı ve ilaç reaksiyonları da döküntünün ayırıcı tanısında akla gelebilir (3,6,10,13,21).

Gastrointestinal bulgular ağır bastığında akut batın ve invajinasyon, pankreatit ile karıştırılabilir de çocukluk çağındaki akut batın şüpheli olgularda HSP'nin de akla getirilip diğer bulguları açısından dikkat edilmesi gerekmektedir (3,6,13,21).

Renal bulgular ağır bastığında glomerulonefritlerle karıştırılabilir de benzer şekilde HSP olasılığı düşünülerek diğer bulgular yönünden incelenmesi gereklidir. C3 düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Döküntünün belirgin olmadığı durumlarda IgA nefropatisi ile ayırt edilmelidir (3,6,13,21).

Eklem tutulumu akut romatizmal ateş, poliarteritis nodoza, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus ile karışabilir ANA, ANCA, RF ve C3 düzeyi yol gösterici olabilir. ANA sistemik lupus eritematoziste, sitoplazmik ANCA Wegener granülomatoziste, perinükleer ANCA poliarteritis nodosada pozitifdir (3,6,13,21).

Akut infantil hemorajik ödem (AIHÖ), klinik bulguları HSP'e çok benzeyen fakat çoğunlukla 2 yaş altındaki süt çocuklarında görülen, genel durumu bozmayan bir vaskülitir. Hastalık infantil HSP olarak da adlandırılır. Hastalık akut başlar; ateş, gövdede yaygın purpura, yanaklara yerleşen madalyon tarzı eritem, ekimoz, ayak ve yüzde ödem şeklinde bulgu verir. Döküntü özellikle yüzde, kulaklarda ve gövdededir; gluteal bölgelerde ve ekstremitelerde seyrek. Hastalık oldukça iyi gidişli olup tedavisiz olarak 1-3 haftada kendiliğinden düzeler, organ tutulumu görülmez fakat ataklar tekrarlayabilmektedir (13,20).

Tedavi

Henoch-Schönlein purpurası sıklıkla kendini sınırlayan ve kendiliğinden düzelebilen bir hastalık olduğu için çoğu zaman tedaviye gerek olmaz.

Akut dönem çocukların %94'ünde kendiliğinden iyileşir. Tedavide ilk amaç hastanın semptomatik tedavisini yapmak ve aileyi hastalığın seyri hakkında bilgilendirmektir. Hasta genellikle ilk 4 haftada görülen, bazen 8 haftaya kadar uzayabilen renal, GİS, SSS ve eklemlerin ciddi komplikasyonları yönünden sıkı takip edilmelidir (12).

Ciddi renal komplikasyonlar varlığında hasta pediatrik nefrologa yönlendirilmelidir. Hafif vakalar aile ile hekimin yakın iletişimi halinde evde takip edilebilir. Eklem ağrısı ve ağrılı hafif ödem genellikle parasetamol ve NSAİ ilaçlara yanıt verir, oral prednizolon (1-2mg/kg/gün) tedavisi iyileşmeyi hızlandırabilir. Yaygın renal tutulumda antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır (12).

HSP na bağlı karın ağrısında steroid kullanımına yönelik plasebo-kontrollü çalışma yoktur, ancak birkaç retrospektif analiz ve birçok vaka raporunda kortikosteroidlerin ciddi komplikasyonlar olmaksızın ilk 24 saatte karın ağrısını hızla iyileştirdiği belirtilmiştir (33). Ayrıca ciddi GİS kanamalarında FaktörXIII replasman tedavisi önerilmiş (12).

Ciddi GİS komplikasyonlarında cerrahi müdahale gerekebilir. Ağır cilt bulguları, karın ağrısı ve proteinüri 1-2 mg/kg/gün oral kortikosteroid tedavisine dramatik bir şekilde yanıt verir. Kortikosteroid tedavisi artrit ve karın ağrısının gerilemesini sağlayabilir ancak hastalık süresini kısaltmaz ve yinelemeleri önleyemez (13).

HSP akut tedavisinde hekimlerin çoğu anlaşırken pulmoner, nörolojik ve renal komplikasyonların tedavisi halen tartışmalıdır. HSP'lı hastalarda renal tutulum yaygın olmasına rağmen hastaların çoğunda renal fonksiyonlar normaldir. HSP'da düşük doz erken steroid tedavisinin renal tutulumu önleyebileceği hipotezi ile yapılan çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (12,33). Kortikosteroid tedavisi

progresif renal hastalık gelişimini önlemez. Hematüri, proteinüri ve renal fonksiyonlarda bozulma durumunda pediatrik nefrologia danışılmalıdır. Renal biyopsi tanı ve temel tedaviye yol göstermesi açısından gerekli olabilir. Renal biyopside kresentik nefrit saptanması kötü prognoza işaret eder ve etkilenmiş hastaların %1`i son dönem böbrek hastalığına ilerler (12).

Şiddetli renal tutulum varlığında tedavi seçenekleri;

- Yüksek doz kortikosteroid tek başına veya immünespresif ajanlarla (azathioprin, siklofosfamid, siklosporin) birlikte
- Yüksek doz intravenöz immünglobülin
- Plazmaferez
- Ürokinaz ve warfarin ile birlikte kortikosteroid tedavisi
- Renal transplantasyon (12)

HSP`nın çeşitli durumlarında önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.1`de özetlenmiştir (12).

Tablo 2.1: HSP klinik tutulumlara göre tedavi seçenekleri

Bulgular	Destekleyici tedavi	NSAİİ	Kısa süreli oral KS	İV KS	İV yüksek doz KS	KS (+) İmmün supsesif	Plazmaferez
Döküntü ve artrit	x						
Döküntü ve hafif ödem	x	X					
Döküntü ve ciddi ödem	x		x				
Ciddi kolik karın ağrısı	x		x				
Karın ağrısı (+) bulantı ve kusma	x			x			
Skrotal veya testiküler tutulum	x		x				
Nefrotik düzeyde proteinüri	x				x		
Hızlı ilerleyici nefrit	x					x	x
Pulmoner kanama	x					x	x

Henoch-Schönlein purpurasının böbrek dışı bulguları için uygun semptomatik tedaviler başlanmalıdır. Yeterli hidrasyon ve eklem ağrılarının ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınması yeterli olmaktadır. Enfeksiyon varsa yerine, etkenine ve şiddetine göre gerekli antibiyotiklerle tedavi edilir. Hipertansiyon varlığında uygun antihipertansiflerle kontrol edilmelidir (13).

Henoch-Schönlein nefritinde tedavi protokolleri küçük serilere dayanmaktadır ve hiçbirinin üzerinde yaygın bir uzlaşa sağlanamamıştır. Yeni bulgular yüksek doz intravenöz metilprednisolonun azotioprin veya siklofosfamidle kombine edilmesinin ağır nefritli hastalarda yarar sağlayabileceğini göstermektedir (13,27).

Klinik Gidiş

Henoch-Schönlein purpurası genellikle akut, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı için prognoz çok iyidir (8,13). Çocukların %95'inde hastalık ortalama 4 hafta (3 gün-2 yıl) içerisinde herhangi bir sekel bırakmaksızın tamamen düzelir (15).

Yapılan bir çalışmada süreklilik gösteren renal hastalık gelişimi %1'den, ciddi renal hastalık gelişimi %0,1'den daha az bulunmuştur (8) Uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktör devam eden böbrek tutulumudur (1,3,6).

Hastalık çocukların %30-50'inde en az bir kez tekrarlamaktadır. Tekrarlar özellikle ilk 6 haftalık dönemde görülmektedir, döküntü ve karın ağrısı sıklıkla görülen bulgulardır ve genellikle daha hafif ve kısa sürelidir (1,13).

Hastalar erken dönemde nadiren GİS komplikasyonlarına, böbrek yetersizliğine ve MSS tutulumuna bağlı olarak kaybedilebilir. Henoch-Schönlein purpurasında erken dönemde en dramatik ve ciddi komplikasyonlar GİS ile ilgilidir. Melena, invajinasyon, perforasyon, hematemez başlıca GİS komplikasyonlarıdır.

Çok ender olarak rastlanan MSS bulguları sayılmazsa böbrekler dışındaki sistem bulguları kronikleşmez (3,6,10,13,21).

Çocuklarda hastalık daha hafiftir, daha kısadır, daha az nüks görülür ve belirgin şekilde daha az sıklıkla böbrek bulgusu vardır. Çocuklarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olmaksızın geçici hematuri yetişkinlere kıyasla çok daha siktir. Böbrek bulguları biyopsiyi gerektirecek kadar ağır olan olgularda kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişme riski çocuklarda yaklaşık %20 iken yetişkinlerde yaklaşık %30-90'dır. Hastalığın başlangıç yaşının 7'den yüksek olması böbrek tutulumu açısından daha yüksek risk oluşturur (3,6,10,13,21).

Kasapçopur ve arkadaşlarının (13) 102 eski HSP'li hasta üzerinde yürüttüğü bir çalışmada HSP'de oluşan renal tutulumun izlemdeki şiddetinin başlangıçta oluşan renal patolojiden çok farklı olmadığı ve o dönemdeki tedaviye verilen yanıtın sonucu kalan sekel lezyonun da benzer şekilde sürdüğü ve kötüleşmediği gösterilmiştir.

İlk 3 ayda ciddi böbrek etkilenmesinin olması, nefropati ile tekrarlayan atakların görülmesi, azalmış faktör VIII aktivitesi, başlangıçta hipertansiyon ve böbrek yetmezliği bulunması, böbrek biyopsisinde fazla miktarda kresent bulunması, makrofaj infiltrasyonu ve tübulointerstisyel hastalık kötü prognoz kriterleridir (13,34).

Özetle HSP klasik olarak kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte uzun dönem prognoz başlangıçtaki renal hasar ile ilişkilidir. Tedavi komplikasyon gelişmediği sürece destekleyicidir. HSP tanısı alan bir hastada idrar bulguları açısından yakın takip renal tutulumun daha erken fark edilmesini sağlayabilir.

HSP-FMF İlişkisi

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA=FMF), özellikle Akdeniz etrafında yerleşim gösteren Yahudileri, Arapları, Türkleri ve Ermenileri etkileyen, fakat dünyanın değişik bölgelerinde de sporadik olarak rastlanabilen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile

karakterizedir. Daha seyrek olarak perikardit, orşiepididimit, miyozit, menenjit gibi ataklar da görülebilir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte atak süresi 12-96 saat, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Ataklar genellikle bir ön bulgu vermeden başlar ve tedavi edilmedikçe belirsiz aralıklarla tekrarlar. Hastaların %90'ında belirtiler 20 yaşından, %60'ında ise 10 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı dördüttür. Yaşla birlikte sıklığı giderek azalır. Erkeklerde kızlara göre 1.1-2.6 oranında daha sık görülmektedir. FMF için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık geninin tanımlanması tanıya yardımcı olmakla birlikte; esas olarak öykü, karakteristik klinik gidiş ve Tel-Hashomer kriterleri ile tanı konur (35-37)

HSP, Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin FMF'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Ailevi Akdeniz Ateşinde en sık görülen vaskülit Henoch-Schonlein purpurasıdır. (17-19) Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (38).

FMF,HSP,PAN hastalıklarının klinik tabloları benzerlikler gösterir. Ateş,artrit,döküntü ve hematüri bu hastalıkların hepsinde görülebilir. Ek olarak vasküler geçirgenlik artışı ve intestinal kanamaya bağlı gaytada gizli kan pozitifliği de bu hastalıklarda görülebilir (38).

Vaskülit tablosu ile FMF atağının klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitler hem ayırıcı tanıda düşünülmeli hem de birliktelik olabileceği unutulmamalıdır (38,39). Bu nedenle HSP'li çocuklarda FMF varlığının aranması, hastalığın erken tanılandırılarak tedaviye başlanması açısından önem taşımaktadır (38).

Henoch-Schönlein purpurası olan çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) görülme sıklığı sağlıklı topluma göre belirgin olarak artmıştır. (16-18) Özellikle çocukluk çağının en sık görülen vaskülit olan HSP, FMF hastalarında normal topluma oranla 5-7 kat daha sık ortaya çıkar (19).

İsrail`de yapılan bir çalışmada HSP`li hastaların %27`sinde FMF ile ilgili gende mutasyon saptanmış (16). Bununla birlikte Türkiye`de yapılan bir çalışmada MEFV genindeki mutasyonların HSP gelişmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada MEFV geninde mutasyon olan HSP`li hastalarda klinik ve laboratuvar özellikleri açısından önemli farklılıklar saptanmıştır. MEFV geninde mutasyon olan HSP`li hastaların daha küçük yaşta olduğu ve sıklıkla bu hastalarda ödem ve artrit eşlik ettiği bildirilmiştir (40).

Mikroalbüminüri

Normal glomerüler membran, kapiller lümeninden idrara protein kaçışını önler, ancak intrakapiller basınç artışı ve glomerüler membrandaki yapısal hasar plazmadan Bowman boşluğuna protein kaçışına neden olabilir.

Mikroalbüminüri idrarla atılan albümin miktarının normalden fazla, ancak test çubuğu yöntemi ile saptanamadığı durumdur (41). Normalde üriner albümin atılım hızı 1,5-20 µg/dk olup, idrarla 20–200µg/dk veya 30–299 mg/gün albüminin atılması mikroalbüminüri olarak tanımlanmaktadır.

Glomerül bazal membranını hasara uğratan tüm glomerüler hastalıklarda albümin atılımı artar. Mikroalbüminüri erken glomerüler hasarın saptanmasında önemli bir göstergedir (42). Albüminüri vasküler hastalıklarda renal tutulumun erken bulgusu olarak bildirilmiştir (43). Mikroalbüminüri ilk kez ayrıntılı olarak diabetes mellitusta incelenmiştir (41). Diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, obezite, primer nefrotik sendrom, hiperlipidemi, aşırı fiziksel aktivite durumlarında mikroalbüminüri saptanabilir. Mikroalbüminüri hemolitik üremik sendrom ve konjenital soliter böbrekte de bildirilmiştir (44-46). Ancak mikroalbüminüri özellikle renal tutulumun sık olduğu bilinen vaskülitler ve HSP`de incelenmemiştir.

Albümin atılımı açısından her iki cins arasında farklılık saptanmamıştır. Albümin atılımı yaşla artar ve on beş yaşında en yüksek düzeye ulaşır (47).

Mikroalbünürinin 24 saatlik idrarda ölçülmesi en doğru yöntem olmakla birlikte, spot idrarda üriner albümin atılım hızı (ÜAAH) ve üriner albümin kreatinin oranıyla da (ÜAKO) tespit edilebilmektedir.. Üriner albümin kreatinin oranı için sabah erken saatlerde idrar örneği alınması önerilmektedir (48).

Mikroalbümin incelemesi için idrar örnekleri +2-100C de 1 hafta, -200C de ise 1 yıl süre ile saklanabilir. Ölçüm, radio immünoassay veya kolorimetrik yöntem ile otoanalizörde gerçekleştirilebilir (41).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma grubumuz Şubat 2007-Mayıs 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniği ve kliniğinde değerlendirilerek anamnez, klinik, laboratuvar bulguları ile Henoch-Schönlein Purpurası tanısı almış ve Çocuk Nefroloji polikliniğinde takipleri yapılmış olgular arasından oluşturuldu. Olguların tanıları, ACR kriterleri esas alınarak konulmuştu.

Çalışma kapsamına alınan 42 olgu düzenli takibi yapılmış, HSP tanısı aldıkları anda altta yatan süreğen renal, gastrointestinal, primer immunolojik ve endokrin hastalığı bulunmayan, diğer purpura nedenleri ekarte edilmiş hastalardı. Bu hastaların 24'ü kız, 18'si erkek olup yaşları 4-16 arasında değişmekteydi.

Seçilen olgular, Nefroloji polikliniği takip dosyalarındaki başvuru ve düzenli rutin kontrollere ait fizik muayene ve laboratuvar bulguları kayıtlarından edinilen bilgilerle incelendi.

Çalışma üç aşamada yapıldı. İlk aşamada yaklaşık 3 yıllık periyotta değişik sürelerde izlenen olgular; yaş, cinsiyet, mevsimsel özellik, etyolojik, epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları, tedavi özellikleri ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Predispozan faktör olabilecek 2-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar, aşı, ilaç, gıda alımı; birlikte olan hastalıklar; etyolojiye yönelik yapılmış boğaz kültürü sonuçları kaydedildi.

Klinik olarak, ilk şikayet, palpabl purpura yanında peteşi, bül, nekroz, ekimoz gibi cilt bulguları; eklem bulgularının yerleşimi, tutulan eklem sayısı; gastrointestinal ve renal sistem tutulumları kaydedildi. Nadir görülen genitoüriner, pulmoner, santral sinir sistem tutulumları da araştırıldı. Tüm olgularımızın yapılmış olan tansiyon ölçümleri kaydedildi.

Basmakla solmayan deriden hafif kabarık 2-5 mm çapında deri altı kanamalar palpabl purpura, 5 mm'den daha büyük deri altı kanamalar ekimoz, 1-2 mm çapındaki küçük deri altı kanamalar ise peteşi adı altında toplandı.

Eklemlerin herhangi birinde sadece ağrıdan bahsedildiği durumlarda artralji; ağrı olsun ya da olmasın şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı kriterlerinden biri veya birkaçının eşlik etmesi durumunda artrit terimi kullanıldı. Tek bir eklem tutulumu monoartrit, < 4 eklem tutulumu oligoartrit, \geq 5 eklem tutulumu poliartrit şeklinde sınıflandırıldı.

Kolik şeklinde karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği, ishal, kusma, gastrointestinal tutulum olarak tanımlandı. Hematemez, melena, invaginasyon, perforasyon gibi gastrointestinal sistem komplikasyonları da kaydedildi.

Renal tutulum mikroskopik hematüri (>5 eritrosit/mikroskopik saha) (santrifüje edilmiş idrar örneğinde), proteinüri (>150 mg/dl) varlığında tanımlandı. Nefrotik sendrom (>40 mg/m²/sa proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi), nefritik sendrom (hematüri ve/veya proteinüri, ödem, hipertansiyon, oligüri), akut renal yetersizlik (oligüri, anüri, serum kreatinin yüksekliği) diğer renal tutulum bulgularıydı. Yaşa ve cinse göre 90.persantilin üstündeki tansiyon arterial değerleri, hipertansiyon olarak kabul edildi.

Penil, skrotal ödem genitoüriner sistem bulgusu olarak kaydedildi.

Konfüzyon, konvülzyon MSS tutulumu olarak ele alındı.

Tüm olguların hastalık başlangıcındaki Hb (g/dl), lökosit (x1000/mm³), WBC (lökosit) (x1000/mm³), PLT (trombosit) (x1000/mm³), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) (mm/saat), C-reaktif protein (CRP) (mg/dl), protrombin zamanı (PT) (s), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) (s), INR değerleri incelendi. Ayrıca olguların tamamında Antistreptolisin-O (ASO) (Todd Ünite), tam idrar tahlili, üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), gaitada gizli kan değerleri araştırılarak kaydedildi.

Laboratuvar verilerinden Hb < 10 gr/dl anemi, WBC >11.000/mm³ lökositoz, PLT > 400x1000/mm³ trombositoz, ESR > 20mm/sa sedimentasyon yüksekliği

olarak kabul edildi. CRP yüksekliği için > 5 mg/dl, ASO yüksekliği için > 250 Todd Ü sınır değerler olarak alındı.

Etyolojiye yönelik olarak boğaz kùltürü araştırılmıştı.

Semptomların tamamen ortadan kalkarak en az 30 gün süren asemptomatik devreden sonra, cilt veya sistemik herhangi bulgu veya bulguların tekrar ortaya çıkışı **relaps**; palpabl purpuranın tam olarak iyileşmeyeip gerileme ve alevlenmelerle 30 gün veya daha fazla devam etmesi **persistan purpura** olarak kabul edildi.

Tüm hastalık süresinin 6 haftayı aşmaması durumu **akut hastalık** olarak nitelendirildi. Purpura veya sistemik bulguların 1 yıldan uzun sürmesi ya da relaps süreleriyle birlikte hastalık süresinin 1 yılı aşması durumu ise **kronik hastalık** olarak tanımlandı.

HSP'li olgularda uygulanan tedavinin endikasyonu, şekli, dozu, süresi ve tedavi sonu bulgular kaydedildi. Olgular gelişen komplikasyonlar açısından da incelendikten sonra uzun dönem takipleri sonunda prognoz özellikleri incelenerek kaydedildi.

Çalışmamızın ikinci aşamasında tüm hastalardan 24 saatlik idrarda mikroalbümin çalışıldı. 24 saatlik idrar örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakùltesi Biyokimya laboratuvarında Olympus AU400 otoanalizör ile immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı. 30-299 mg/gün arasındaki mikroalbümin değerleri mikroalbüminüri olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın üçüncü aşamasında tüm hastalardan EDTA'lı tüpe yaklaşık 3 ml kan alınarak MEFV gen mutasyonları çalışıldı.

MEFV Gen Mutasyonlarının Çalışılması

Hastalardan imzalanmış onam formu alındıktan sonra alınan yaklaşık 3 ml periferik kan örneğinden DNA izolasyonu üretici firmanın önerdiği şekilde

yapılmıştır (İnvitek DNA izolasyon kiti). DNA izolasyonunun ardından mutasyonlar, Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Revers Hibridizasyon'a dayalı 'Strip Assay' (Viennalab) ile saptanmıştır. Buna göre, MEFV geni biotinle işaretlenmiş multipleks primerler ile çoğaltılmış, daha sonra üzerinde 12 mutasyon bölgesinin, normal ve mutant oligonükleotid problemlerinin bulunduğu test stripe ile PCR ürünlerinin melezlenmesi yapılmıştır. Ardından bağlanan biotinlenmiş diziler streptavidin-alkalin fosfataz ve renk substratı ile görüntülenerek MEFV genotipleri belirlenmiştir. Hastalarda 12 MEFV mutasyonu (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) araştırılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

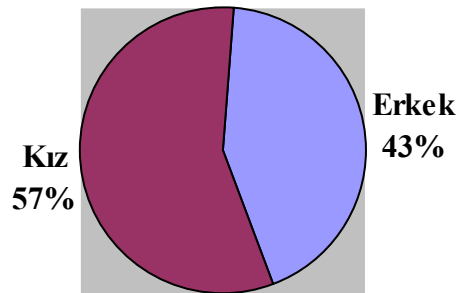
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz Şubat 2007-Mart 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniği ve kliniğinde HSP tanısı olarak izlenmekte olan toplam 42 çocuk olguyu kapsamaktadır. Çalışma kapsamına alınan olguların 24 (%57,1)'ü kız, 18 (%42,9)'i erkek çocuk olup erkek/kız oranı 0.75 olarak tespit edildi. Olguların yaşları 4 ile 16 arasında değişmekte olup ortalama yaş $8,42 \pm 2,69$ olarak bulundu.

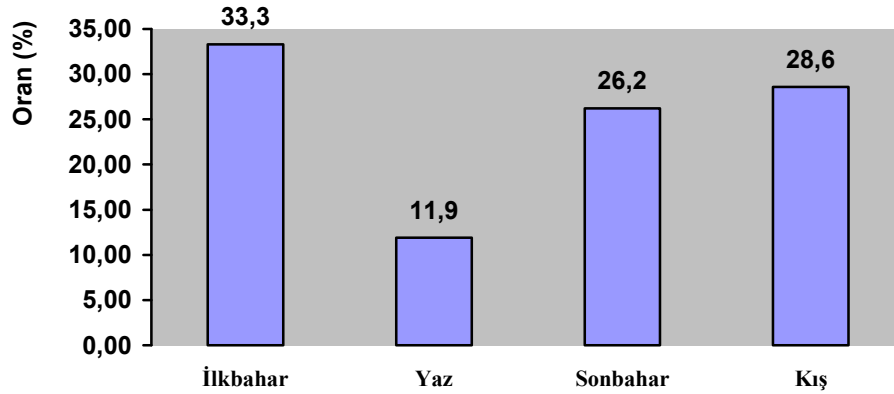
Tablo 4.1: HSP'li Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Demografik Özellikler	Ort±SD; n (%)	
Yaş (yıl)	8,42±2,69	
Cinsiyet	Kız	24 (%57,1)
	Erkek	18 (%42,9)
	Erkek/Kız oranı	0,75
Başvuru Mevsimi	İlkbahar	14 (%33,3)
	Yaz	5 (%11,9)
	Sonbahar	11 (%26,2)
	Kış	12 (%28,6)
Başvuru süresi (gün)	4,88±3,38	
Yatış süresi (gün)	6,85±2,70	
Takip süresi (ay)	20,45±11,72	



Şekil 4.1: HSP'li Olguların Cinsiyet Dağılımı

HSP'li olguların 18 (%42,9)'i erkek, 24 (57,1)'ü kız olup, erkek/kız oranı 0,75 olarak saptandı. HSP'li olguların hastaneye başvuru süresi 1 ile 15 gün arasında değişmekte olup ortalama süre $4,88 \pm 3,38$ gün bulundu. Hospitalizasyon süresi ise 4 gün ile 14 gün arasında değişmekte olup ortalama $6,85 \pm 2,7$ gün idi. Takip süresi 1 ay ile 36 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi $20,45 \pm 11,72$ ay olarak tespit edildi.



Şekil 4.2: HSP'li Olguların Hastalık Başlangıç Zamanına Göre Mevsimsel Dağılımı

HSP'li olguların hastalıkla ilgili şikayetlerinin başlangıç tarihine göre mevsimsel dağılımı ise %33,3 ilkbahar, %26,2 sonbahar, %28,6 kış, ve %11,9 yaz şeklindeydi.

Tablo 4.2: HSP'li Olgularda Predispozan Faktör Olabilecek Enfeksiyonlar, Aşılama, İlaç Kullanımları

Olası Predispozan Faktör	n (%)
A-ENFEKSİYONLAR	
Üst solunum yolu enfeksiyonu*	16 (%38,1)
Üriner sistem enfeksiyonu*	2 (%4,8)
Suçiçeği enfeksiyonu*	1 (%2,4)
Kabakulak*	1 (%2,4)
Akut gastroenterit	1 (%2,4)
B-AŞILAR	
Hepatit B aşısı	1 (%2,4)
C-İLAÇLAR	
Amoksisilin klavulonik asit	4 (%9,5)
Sefalosporin	3 (%7,1)
Makrolid	1 (%2,4)

*Pediatrist tanısı ile

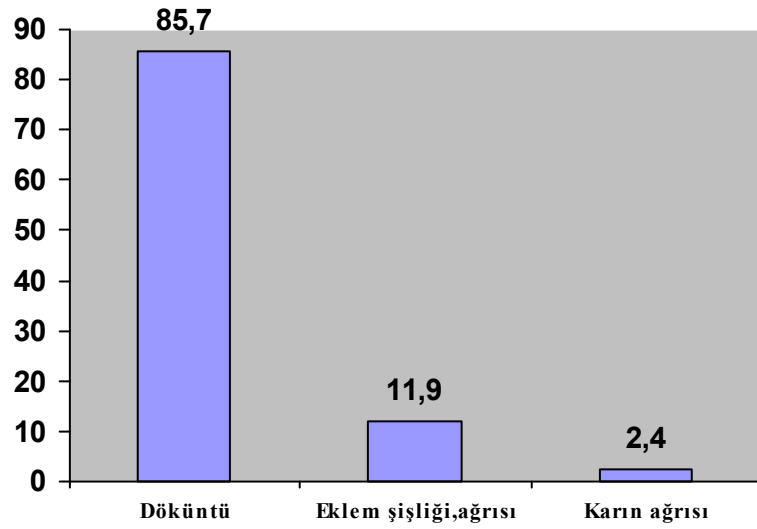
Predispozan faktör olabilecek ortalama $11,06 \pm 5,05$ gün önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu 16 (%38,1) olguda bulunuyordu. Bunun yanında yakın zamanda geçirilmiş diğer enfeksiyon öyküleri de alınmıştı. Bunlar 2 (%4,8) olguda ortalama $11 \pm 5,65$ gün önce geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu, 1 (%2,4) olguda 14 gün önce geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, 1 (%2,4) olguda 5 gün önce geçirilmiş kabakulak enfeksiyonu ve 1 (%2,4) olguda 10 gün önce geçirilmiş gastroenterit idi. 1 (%2,4) olguda 7 gün önce uygulanmış hepatit B aşısı, 6 olguda ortalama $5,66 \pm 3,14$ gün önce ilaç kullanımı (sefalosporin, makrolid, amoksisilin klavulonik asit) öyküsü bulunuyordu. 20 (%47,6) olguda ise predispozan olabilecek enfeksiyon ya da diğer faktörlerin öyküsüne rastlanmadı.

Etyolojiye yönelik olarak, ASO tetkiki ve boğaz kültürü tüm olgularda yapıldı. ASO yüksekliği 11 (%26,2) olguda, A grubu streptokok üremesi 0 (%0) olguda tespit edildi. Bu sonuçlara göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu 11 (%26,2) olguda belirlendi.

Tablo 4.3: HSP'li Olguların İlk Şikayetlerinin Dağılımı

İlk Şikayet	n	%
Döküntü	36	85,7
Karın ağrısı	1	2,4
Eklem şişliği, ağrısı	5	11,9

Hastalık başlangıcında ortaya çıkan ilk şikayet HSP'li olguların %85,7 (36)'sinde döküntüydü. Olguların %11,9 (5)'unda eklem şişliği/ağrısı, %2,4 (1)'inde karın ağrısı ilk şikayet olup döküntüden önce saptandı.



Şekil 4.3: HSP'li olgularda İlk Şikayetlerin Dağılım Grafiği

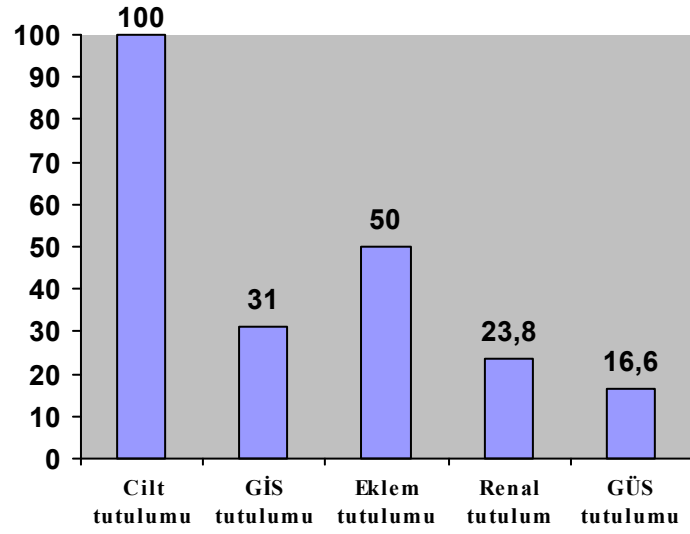
Tablo 4.4: HSP'li Olgularda Hastalık Takibi Sırasında Gelişen Klinik Bulgular

Sistem Tutulumları	n/test edilen	%
Cilt tutulumu	42/42	100
GİS tutulumu*	13/42	31,0
Eklem tutulumu	21/42	50,0
Renal tutulum	10/42	23,8
GÜS tutulumu**	3/18	16,6

* Gastrointestinal sistem

** Genitoüriner sistem

Olguların tümünde palpabl purpura şeklinde döküntü (%100) görülmüştü. Gastrointestinal tutulum 13 (%31) olguda, artrit, artralji şeklinde eklem tutulumu 21 (%50) olguda, renal tutulum 10 (%23,8) olguda ortaya çıkmıştı. Skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu 3 (%16,6) olguda tespit edildi.

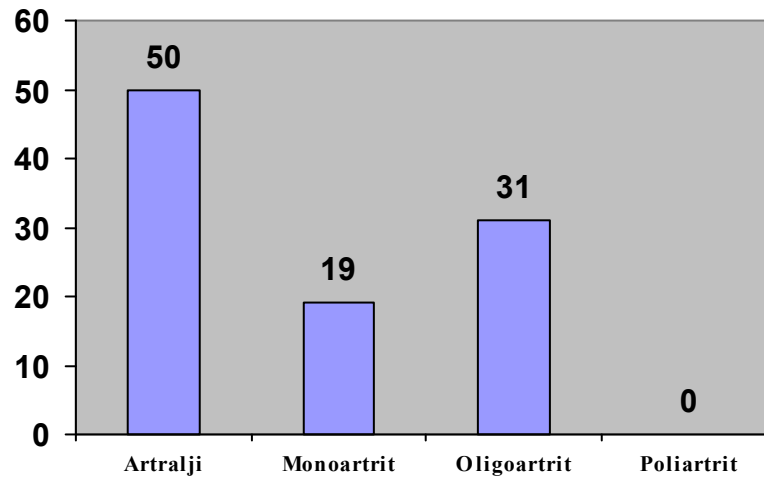


Şekil 4.4: HSP'li Olguların Takipleri Süresince Gelişen Klinik Bulgularının Dağılım Grafiği

Tablo 4.5: HSP'li Olguların Eklem Bulgularının Dağılımı

Eklem Bulguları	n	%
Monoartrit	8	19,0
Oligoartrit	13	31,0
Poliartrit	0	0

Eklem bulgularından artralji 21 (%50) olguda, monoartrit 8 (%19,0) olguda; oligoartrit 13 (%31,0) olguda görülmüştü. Artrit veya artralji tüm olgularda akut dönemde ortaya çıkmış ve sekel bırakmadan düzelmişti.



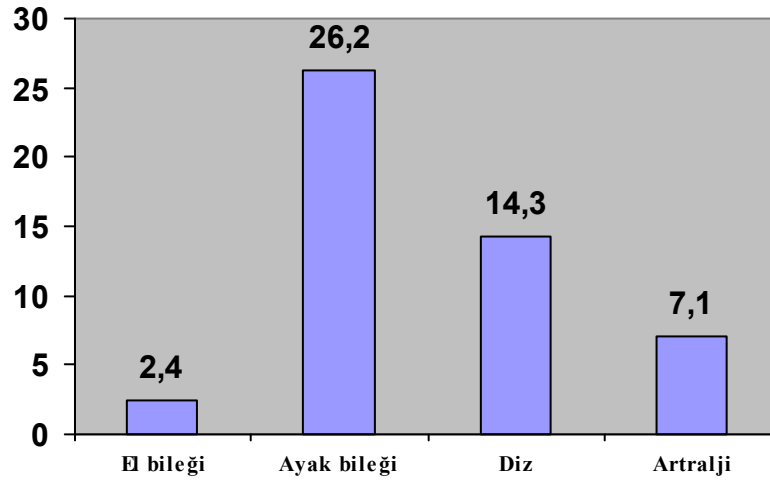
Şekil 4.5: HSP'li Olguların Eklem Bulgularının Dağılım Grafiği

Tablo 4.6: Artriti Bulunan HSP'li Olguların Tutulan Eklemlere Göre Dağılımı

Tutulan Eklemler	n	%
El bileği	1	2,4
Ayak bileği	11	26,2
Diz	6	14,3
Artralji*	3	7,1

* Artrit olmaksızın

Artrit gelisen HSP'li olguların 1 (%2,4) 'inde el bileği eklemi, 6 (%14,3)'sında diz eklemi, 11 (%26,2)' inde ayak bileği eklemi tutulmuştu. Artrit olmaksızın artralji 3 (%7,1) olguda görülmüştü.



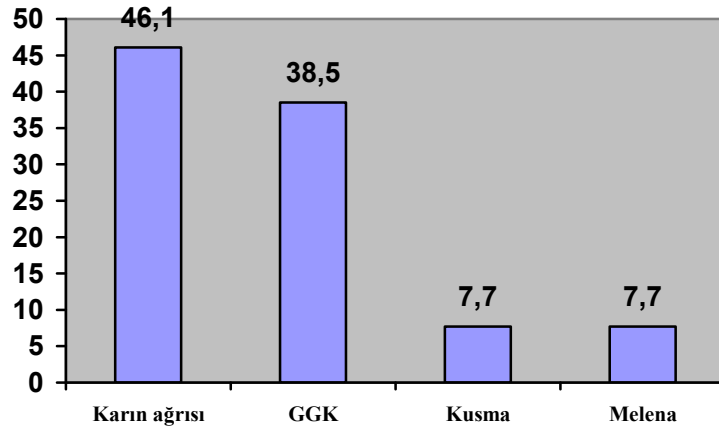
Şekil 4.6: Artriti Bulunan HSP'li Olguların Tutulan Eklemlere Göre Dağılım Grafiği

Tablo 4.7: HSP'li Olguların Gastrointestinal Tutulum Bulgularının Dağılımı

Gastrointestinal Bulgular	n	%
Karın ağrısı	6	46,1
GGK*	5	38,5
Kusma	1	7,7
Melena	1	7,7

* Gaitada gizli kan pozitifliği

GIS tutulumu bulunan olguların 6 (%46,1)'sında karın ağrısı, 5 (%38,5)'inde GGK pozitifliği, 1 (%7,7)'inde kusma ortaya çıkmıştı. Melena 1 (%7,7) olguda görülmüştü.



Şekil 4.7: HSP'li Olguların Gastrointestinal Bulgularının Dağılım Grafiği

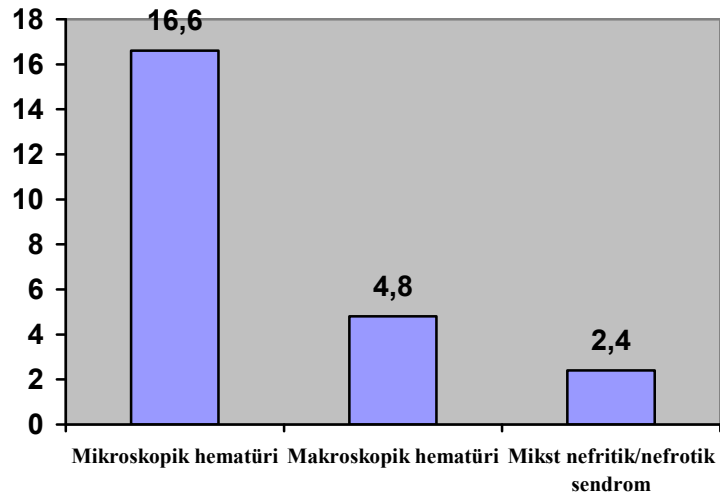
Tablo 4.8: HSP'li Olgularda Renal Tutulum Bulgularının Dağılımı

Renal Tutulum Bulguları	n	%
Mikroskopik Hematüri	7	16,6
Makroskopik Hematüri	2	4,8
Mikst nefritik/nefrotik sendrom	1	2,4

Renal tutulum HSP'li olguların 10 (%2)'unda görüldü. Mikroskopik hematüri 7 (%17,9) olguda, makroskopik hematüri 2 (%5,1) olguda, mikst nefritik/nefrotik sendrom 1 (%2,6) olguda tespit edildi.

Makroskopik hematüri gelişen 1 olgu kız çocuktü ve tablo akut dönemde ortaya çıkmıştı.

Mikst nefritik/nefrotik sendrom gelişen 1 olgu erkek çocuktü ve tablo akut dönemde ortaya çıkmıştı.



Şekil 4.8: HSP'li Olguların Renal Tutulum Bulgularının Dağılım Grafiği

Tablo 4.9: HSP'li Olguların Hemogram ve Akut Faz Ortalama Değerleri*

Laboratuar Bulguları	Ort±SD
Hemoglobin (gr/dl)	12,84±1,13
Lökosit (x1000/mm ³)	9,21±2,19
Trombosit (x1000/mm ³)	345±103
Sedimentasyon (mm/sa)	16,00±12,37
CRP (mg/dl)	12,47±19,44

* Başvuru anındaki laboratuar verileri

Hemoglobin ortalama değeri 12,84±1,13 gr/dl, lökosit ortalama değeri 9,21±2,19 x1000/mm³, trombosit ortalama değeri 345±103 x1000/mm³ saptandı. Sedimentasyon hızı ortalama değeri 16,00±12,37 mm/saat ve CRP ortalama değeri 12,47±19,44 mg/dl bulundu.

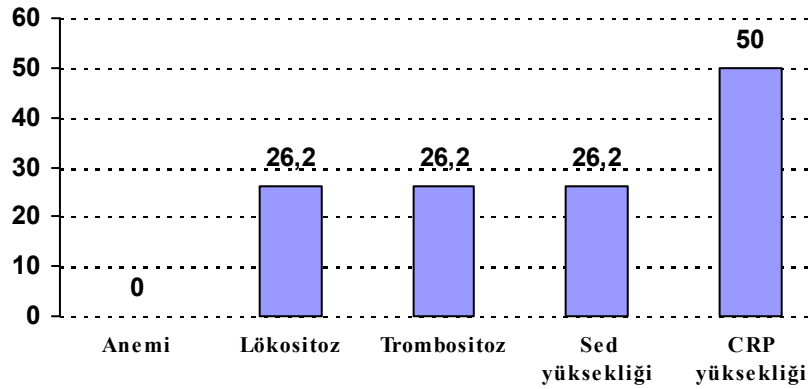
Renal tutulum olmayan toplam 2 (%6,2) olguda mikroalbüminüri saptandı. Mikroalbümin ortalama değeri 9,63±14,33 mg/gün olarak saptandı. Mikroalbüminüri saptanan 2 olgu da kız idi.

Tablo 4.10: HSP'li Olgularda Patolojik Laboratuvar Bulgularının Dağılımı*

Laboratuvar bulguları	n/test edilen	%
Anemi (<10 gr/dl)	0/42	0
Lökositoz (>11x1000/mm ³)	11/42	26,2
Trombositoz (>400x1000/mm ³)	11/42	26,2
Sedimentasyon >20mm/sa	12/42	28,6
CRP >5mg/dl	21/42	50,0
ASO>250 Todd U/ml	11/42	26,2

* Olguların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Hgb'ini 10 gr/dl'nin altında bulunan olgu sayısı 0 (%0) idi. 11 (%26,2) olguda 11.000/mm³ üzerinde lökosit değeri (lökositoz), 11 (%26,2) olguda 400x1000/mm³ üzerinde trombosit değeri (trombositoz), 21 (%50) olguda CRP değeri 5 mg/dl üzerinde ve 11 (%26,2) olguda sedimentasyon hızı değeri 20 mm/saat üzerinde bulundu.



Şekil 4.9: HSP'li Olgularda Anemi, Lökositoz, Trombositoz İle Yüksek Saptanan Akut Faz Değerlerinin Dağılım Grafiği

Tablo 4.11:HSP'lı Hastalarda MEFV Gen Mutasyonları Dağılımı

Genotip	n (%)
E148Q/E148Q	1
E148Q/P369S	1
Her İki Alelde Mutasyon Olan Hastalar	2 (4,8)
E148Q	3
M694V	3
P369S	1
M680I (G/C)	2
K695R	1
Tek Alelde Mutasyon Olan Hastalar	10 (23,8)
Mutasyon Olmayan Hastalar	30 (71,4)

Toplam 12 (%28,6) olguda MEFV gen mutasyonu saptandı. 1 olguda E148Q homozigot, 1 olguda E148Q/P369S mutasyonu saptandı. 3 olguda E148Q, 2 olguda M680I (G/C), 1'er olguda P369S ve K695R tek gen mutasyonları saptandı.

Tablo 4.12: HSP'lı Hastaların MEF Gen Mutasyonları ve Kliniğe Göre Dağılımı

Mutasyon (sayı)	Eklem	GİS	Renal
E148Q (n=6)	1	1	2
P369S (n=2)	1	1	1
M680I (G/C) (n=2)	0	1	0
M694V (n=3)	3	2	3
K695R (n=1)	0	1	0

Toplam 5 olguda 6 adet E148Q gen mutasyonu saptandı. 1 olguda eklem, 1 olguda GİS tutulumu gözlemlendi. E148Q gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup

arasında klinik tutulumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

Toplam 3 olguda 3 adet M694V mutasyonu saptandı. 3 olgunun tamamında eklem ve renal tutulum vardı, ayrıca 1 olguda GİS tutulumu saptandı. M694V mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan grup arasında renal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

2 olguda 2 adet P369S gen mutasyonu saptanırken bunlardan 1 inde eklem, 1 inde GİS tutulumu vardı. P369S gen mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan grup arasında klinik tutulumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

1'er olguda saptanan M680I/G/C) ve K695R mutasyonlarında GİS tutulumu saptandı. Mutasyon olan grup ile mutasyon olmayan grup arasında klinik tutulumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo 4.13: HSP'lı Hastaların Klinik Ve Laboratuar Bulguları ile MEFV Gen Mutasyonları Dağılımı

	MEFV mutasyonu olmayan N=30 (%)	MEFV mutasyonu olan N=12 (%)	p
Yaş (ortalama)	8,42±2,40	8,54±2,36	0,325
Cinsiyet			
Kız	15 (50,0)	9 (75)	
Erkek	15 (50,0)	3 (25)	0,119
Klinik Bulgular			
Purpura	30 (100)	12 (100)	---
GİS tutulumu	6 (20,0)	5 (41,6)	0,326
Eklem ağrısı	16 (53,3)	5 (41,6)	0,708
Böbrek tutulumu	5 (16,6)	5 (41,6)	0,127
Laboratuar bulguları			
Lökositöz, n=11	6 (20,0)	5 (41,6)	0,213
Sedim. yüksekliği, n=11	6 (20,0)	6 (50,0)	0,044
CRP yüksekliği, n=20	11 (36,6)	10 (83,3)	0,008

MEFV gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

MEFV gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

MEFV gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında klinik tutulum açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

MEFV gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında laboratuvar değerleri açısından bakıldığında sedimentasyon yüksekliği ve CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.14: HSP'li Olgularda Uygulanan Tedavi Yaklaşımları

Uygulanan Tedavi	n	%
Destek tedavi	20	47,6
NSAID*, Parasetamol (15-40 mg/kg/doz)	17	40,5
Oral ve/veya IV Steroid (0.5-2mg/kg/gün)	4	9,5
Pulse steroid (30mg/kg/gün)**	1	2,4
Siklofosfamid**	1	2,4

*Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

**Aynı hasta

HSP'li olguların 20 (%47,6)'si sıvı, elektrolit, enerji gereksinimi nedeniyle destek tedavi almıştı. Ağrı şikayeti için 17 (%40,5) olguda 15-40 mg/kg/dozda NSAID veya parasetamol kullanılmıştı. Steroid tedavisi 0.5-2 mg/kg/gün dozunda oral veya intravenöz 4 olguda uygulanmıştı. Nefrotik düzeyde proteinüri nedeniyle pulse steroid (30mg/kg/doz) 1 (%2,4) olguda , üç aylık siklofosfamid (3-6mg/kg/gün) tedavisi ise yine aynı olguda uygulanmıştı.

Tablo16 : HSP'li Olgularda Oral Ve/Veya İntervenöz Steroid Kullanım Nedenlerinin Dağılımı

Steroid Kullanım Nedenleri	n	%
Ciddi GIS tutulumu	4	80
Renal tutulum	1	20

Steroid tedavisi alan olguların 4 (%80)'ünde ciddi abdominal bulgular nedeniyle, 1 (%20)'inde renal bulgular nedeniyle steroid kullanılmıştı.

Renal tutulum olan grupta yaş ortalaması $9,49 \pm 2,16$ bulunurken, renal tutulum olmayan grupta yaş ortalaması $8,08 \pm 2,78$ olarak bulundu. Renal tutulum görülen grupta ortalama yaş daha yüksekti. Renal tutulum görülen grup ile görülmeyen grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Cinsiyete göre bakıldığında, renal tutulum görülen grupla renal tutulum olmayan grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p = 0,414 > 0,05$).

Lökositoz ($> 11 \times 1000 / \text{mm}^3$) açısından renal tutulumu olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık görülmezken ($p > 0,05$), eklem tutulumu ve GIS tutulumu oranları tutulum olan ve olmayan grup arasında anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p < 0,05$).

CRP yüksekliği renal tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,05$). CRP yüksekliği GIS tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), küçük damarlar başta olmak üzere damar duvarlarında IgA birikmesi ile gelişen akut lökositoklastik vaskülitte bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Henoch Schönlein purpurası en sık çocuklarda görülür ve çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir (6,8,20,22).

Genellikle akut başlangıçlı olan HSP; ele gelen purpura, gastrointestinal tutulumu gösteren karın ağrısı, artralji ve/veya artrit ve bazı hastalarda görülen renal tutulumla karakterizedir (1,10). Prognoz hastaların çoğunda mükemmel olmakla birlikte akut dönemde ağır gastrointestinal tutulum, akut ve kronik dönemde renal tutulum ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir (10, 34).

Hastalıkta aile hikayesi negatiftir. Literatürde 131 HSP'li olguyu kapsayan seride yalnızca bir kardeşte HSP saptandığı bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ailede HSP öyküsü saptanmadı.

Hastalık sıklıkla 5-15 yaş arasında görülmektedir. (1,5,9). Ülkemizde yapılan 116 olgu içeren bir çalışmada yaş ortalaması $8,9\pm 3,7$ olarak bildirilmiş (49). Çalışmamızda HSP'li olguların yaş ortalaması $8,42\pm 2,69$ yıl olarak bulundu. Çalışmamızda yaş açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürde hastalığın erkek çocuklarda daha çok görüldüğü ve erkek / kız oranının 1.5-2 arasında değiştiği bildirilmektedir (4,10,11). Tayvan'dan YH Yang ve arkadaşları 2759 HSP'li çocuğu içeren çalışmalarında erkek/kız oranını 1.11 olarak bulduklarını bildirmişlerdir (50). Çakır ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada erkek/kız oranı (73/43) 1,69 olarak bildirilmiştir. İspanya'da Calvino ve arkadaşlarının (51) çalışmasında ise erkek/kız oranı (36/42) 0,85 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise cinsiyete göre 18'si erkek (%42,9), 24'ü kız (%57,1) hasta olmak üzere erkek/kız oranı 0,75 olarak saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar

literatürden farklı bulunmakla beraber İspanya`dan Calvino ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği ve en çok sonbahar, kış, ilkbahar aylarında ortaya çıktığı bilinmektedir (4,9-11). İspanya`dan Calvino ve arkadaşlarının çalışmasında (51) mevsim dağılımı %39,7 sonbahar, %29,5 kış, %23,1 ilkbahar, %7,7 yaz olarak bulunmuştur. Tayvan`dan YH Yang ve arkadaşlarının %97.7'sini Çin`li çocukların oluşturduğu retrospektif çalışmada sonbahar ve kış aylarında hastalığın daha çok ortaya çıkmış olduğu sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (50). Yunanistan`da Fretzayas ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (52) hastalığın mevsimsel dağılımı %38 kış, %32 sonbahar, %18 ilkbahar ve %12 yaz olarak bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan 116 çocuk hastayı içeren bir çalışmada hastalığın sonbahar (%37,1) ve kış (%25,9) aylarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (49). Çalışmamızda ise hastalık %33,3 ilkbahar, %28,6 kış, %26,2 sonbahar ve %11,9 yaz mevsimlerinde saptandı. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki verilerle uyumludur.

Ülkemizden Erol ve arkadaşlarının (53) retrospektif çalışmasında HSP`li çocuk olguların %32.1`inde ÜSYE öyküsü alındığı bildirilmektedir. İtalya`dan Trapani ve arkadaşları (54) ise 150 HSP`li çocuktan oluşan serilerinde olguların %42`sinde ÜSYE öyküsü bildirmişlerdir. Sticca ve arkadaşları (55) İtalya`dan bildirdikleri 98 HSP`li çocuktan oluşan seride olguların %16`sının boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok saptamışlardır. Suudi arabistan`dan Al-Sheyyap ve arkadaşları HSP`li olgularının %27`sinde ASO titresini yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (56). Ülkemizde Çakır ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada HSP olgularının %32,1`inde ASO titresinin yüksek saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ÜSYE öyküsü olguların %38,1`inde bulunurken ASO titresini %26,2`sinde yüksek saptandı. Olgularımızda boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Çalışmamızda ÜSYE öyküsü ve ASO titresini açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki verilerle benzer bulunurken, A grubu beta hemolitik streptokok üremesi literatürdeki verilerden düşük bulunmuştur.

Literatürde suçiçeği enfeksiyonu sırasında veya bu enfeksiyondan hemen sonra gelişen HSP olguları bildirilmiştir (57-59). Çalışma grubumuzu oluşturan HSP'li olguların 1'inde yakın zamanda geçirilmiş su çiçeği öyküsü mevcuttu.

HSP'da palpabl purpura daima ilk ortaya çıkan bulgu değildir. Çin'den Chen ve arkadaşlarının 208 HSP'li çocuktan oluşan çalışmasında olguların %25.3'ünde gastrointestinal bulgular döküntüden daha önce ortaya çıkmıştır (60). İtalya'dan Trapani ve arkadaşları ise 150 HSP'li çocuktan oluşan serilerinde ilk bulgunun %74 olguda döküntü, %15 olguda artrit, %12 olguda karın ağrısı olduğunu bildirmişlerdir (54). Bizim çalışmamızda da %11,9 (5) olguda artrit, %2,4 (1) olguda karın ağrısının döküntüden önce ortaya çıktığı saptandı. İlk bulgu olarak eklem tutulumu literatürdeki verilerle benzer bulunurken, karın ağrısı literatürdeki verilerden düşük bulunmuştur.

Literatürde HSP'de eklem tutulumu %15-82, GİS tutulumu %50-75, renal tutulum %20-60, GÜS tutulumunun %24'e kadar çıktığı, bildirilmektedir (4). Ülkemizden Erol ve arkadaşlarının (53) 28 HSP'li çocuğu içeren retrospektif çalışmasında palpabl purpura %100, artrit / artralji %42.9, gastrointestinal tutulum %67.9, renal tutulum %39.3, santral sinir sistemi tutulumu %3.6, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %7.1 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Karadeniz bölgesinde Çakır ve arkadaşlarının (49) 116 olguyu içeren çalışmasında palpabl purpura %100, artrit / artralji %62,9 , gastrointestinal tutulum %55,1 , renal tutulum %31 olarak bildirilmiştir. (50). Yine ülkemizden Kasapçopur ve arkadaşlarının (13) 220 HSP'li çocuğu içeren çalışmasında klinik dağılım palpabl purpura %100, eklem tutulumu %70, gastrointestinal tutulum %75, renal tutulum %46.8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda palpabl purpura literatürdeki pek çok yayında olduğu gibi olgularımızın tümünde gelişmiş olup eklem tutulumu %50, GİS tutulumu %31, renal tutulum %23,8, GÜS tutulumu %16,6 olarak saptandı. Olgularımızın hiçbirinde MSS tutulumu saptanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunurken, Kasapçopur ve arkadaşlarının çalışmasına göre klinik tutulum oranları daha düşük bulunmuştur ve bu farklı sonuç Kırıkkale bölgesinin tutulum farkından kaynaklanabilir. Bununla birlikte Erol ve arkadaşlarının

çalışmasından daha fazla olgumuz olmasına rağmen çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

HSP'da döküntü en az bir kez ve hastalığın akut dönemi olan ilk 6 haftada olguların %30-50'inde tekrarlayabilmektedir (1,11). Bizim çalışmamızda ilk 6 haftada döküntünün tekrarı 3 (%7,1) olguda görülmüştür.

Literatürde eklem tutulumunun en sık oligoartrit şeklinde görüldüğü ayak bileği ve diz eklemının en sık tutulan eklemler olduğu bildirilmektedir (22,51). Çalışmamızda HSP'li olguların %26,2'sinde ayak bileği eklemi, %14,3'ünde diz eklemi, %2,4'ünde el bileği eklemi tutulmuştu. Biz de literatüre benzer olarak en çok oligoartrit (%31) ve en sık ayak bileği ve diz eklemi tutulumu tespit ettik.

208 olguyu içeren bir çalışmada GİS tutulumu %77.8 olarak tespit edilmiştir. Bu olguların %98.1'inde kolik tarzı karın ağrısı en sık rastlanan şikayet olup bunu %39.5 ile kusma takip etmiştir (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Çakır ve arkadaşları (49) %55,1 GİS tutulumu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %31'inde GİS tutulumu saptanırken bu olguların %46,1'inde saptanan kolik tarzı karın ağrısı en sık rastlanan şikayet olarak bulundu. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile benzer olup en sık GİS bulgusu karın ağrısı (%46,1)olarak tespit edildi.

Renal tutulum HSP'nın en ciddi özelliğini oluşturmaktadır. HSP'li olgularda literatürde %20-60 arasında değişen renal tutulum bildirilmektedir (4,21,51). Çalışmamızda renal tutulum %23,8 olguda saptanmış olup bu sonuç literatürle benzerdir. Ülkemizde Erol ve arkadaşları (50) %39, Kasapçopur ve arkadaşları (13) %47 olarak renal tutulum bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı bir sonuç bulunmuş olup bu farklılık bölgesel farklılıktan kaynaklanabilir.

Artrit ve gastrointestinal sistem tutulumunun aksine renal tutulumun palpabl purpuradan önce ortaya çıkması sık değildir ve renal bulgu veya bulgular hastalığın başlangıcından haftalar, aylar sonra gelişebilir. HSP'na bağlı nefropati olguların %75-80'inde döküntünün başlangıcından sonraki ilk 4 haftada ve tamamına yakınında ilk 3 ay içerisinde gelişirse de olguların %3'ünde döküntüden aylarca önce ve küçük bir kısmında döküntüden yıllar sonra başlayabilir (4,24). Ülkemizden Çakır

ve arkadaşlarının (59) çalışmasında 116 olgudan renal tutulumu bulunan 36'sının tamamında tutulumun ilk 3 ay içinde ortaya çıktığı, 3 aydan sonra yeni başlayan renal tutulumuna rastlanmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda renal tutulum başlangıcı tüm olgularda ilk 3 ayda başlamış olup literatürle uyumlu bulundu.

HSP'de renal tutulumu gösteren ve en sık görülen major klinik özelliğin izole mikroskopik hematüri olduğu, bunu hafif veya orta derecede proteinüri ve/veya hematüri, daha az sıklıkla nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve mikst nefritik/nefrotik sendromun takip ettiği bildirilmektedir (29,49). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu verilerle uyumlu olup olgularımızda en çok izole mikroskopik hematüri (%16,6), ardından hafif-orta proteinüri±hematüri (%4,8), mikst nefritik/nefrotik sendrom (%2,4) tespit edildi.

HSP'de inflamatuvar yanıtı bağılı olarak orta düzeyde lökositoz, trombositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği; değişik derecelerde gastrointestinal kanamaya bağılı normokrom anemi görülebilmektedir (5). İtalya'dan Trapani ve arkadaşlarının (54) çalışmasında lökositozu %21, sedimentasyon yüksekliğini %57 olguda tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ülkemizde Çakır ve arkadaşları (49) sedimentasyon yüksekliğini %58 olguda, CRP yüksekliğini %44 olguda tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda %26,2 lökositoz, %26,2 trombositoz, %50 CRP yüksekliği ve %28,6 sedimentasyon hızı yüksekliği bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunurken sedimentasyon yüksekliği (%28,6) daha düşük bulunmuştur.

HSP'nin prognozunu belirleyen en önemli etkenin renal tutulum olduğu bilinmekte ve renal tutulum için belirleyici faktörler araştırılmaktadır. İlk HSP atağı sırasında böbrek tutulumu olsun veya olmasın oluşan immün komplekslerin bir şekilde glomerüllere hasar verdiği ve erken dönemde idrarda rutin protein ölçüm yöntemleri ile saptanamayacak düzeyde protein kaçağına neden olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle idrarda mikroalbumin ölçümü ile minimal bir renal hasar erken dönemde saptanabilir. Bu amaçla çalışmamızda olgularımızda idrarda mikroalbumin tespiti için en güvenilir ölçüm yöntemi olan 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü yapıldı. Çalışmamızda renal tutulum olmayan 32 olgudan 2

olguda (%6,25) idrarda mikroalbümin saptandı. Arısoy ve arkadaşları (61) çalışmalarında başlangıçta böbrek tutulumu olmayan HSP'lı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mikroalbüminüri saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamız HSP geçirmiş çocukların idrarlarında mikroalbüminürinin incelendiği ikinci çalışmadır. Literatürde yayınlanmış benzer çalışma yoktur. Bu çalışmadaki bulgularımız Arısoy ve arkadaşlarını desteklemese de akut dönemde renal bulgusu olmayan veya olup düzelen hastaların yıllar sonra yapılan kontrollerinde mikroalbümin bakılması kalıcı renal hasarlanmayı araştırma yönünden önemli bir inceleme olabilir. Erken renal hasarın belirleyici parametrelerinden biri olan mikroalbüminürinin HSP'daki öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için hasta sayısının fazla ve izlem süresinin uzun olduğu çalışmalar daha anlamlı olacaktır.

HSP'nin FMF ile birlikteliği bilinmektedir (38,39). FMF'li hastalarda HSP'nin normal popülasyona göre daha sık görülebileceği ilk kez Sohar ve arkadaşları (36) tarafından 1967 yılında bildirilmiştir. HSP ve FMF birlikteliğini ilk ayrıntılı tanımlayan ise 1982'de Flatau ve arkadaşları olmuştur (17). Geriye dönük olarak değerlendirilen çoğunluğu çocuk olan 50 FMF'li hastanın 8'inde (%16) HSP bulunmuştur (17).

İsrail'den Baruch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSP'lı hastalarda %27 oranında MEFV gen mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (16). Ülkemizden yapılan bir çalışmada HSP'lı olguların %34 ünde MEFV gen mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (40). Çalışmamızda HSP geçirmiş hastalarda 12 adet MEFV gen mutasyonu çalışıldı. Çalışmamızda 12 olguda (%28,6) MEFV gen mutasyonu saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sağlıklı Türk bireylerde MEFV mutasyon taşıma oranı %20 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte bunların yarısı E148Q gen mutasyonuna sahiptir (62). E148Q mutasyonu olan hastaların çoğu FMF klinik bulgularını göstermemekte ve bu mutasyonun hastalığa yol açmadaki rolü tartışmalıdır (63). Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu saptanan 12 olgudan 5 (%41,6) tanesinde E148Q mutasyonu, 3 (%25) tanesinde M694V mutasyonu saptandı ve mutasyon saptanan olguların

%58`4 ü E148Q dışı mutasyonlardan oluşmaktaydı. Genel popülasyonda %3 civarında saptanan M694V mutasyonu çalışmamızda HSP`li hastalarda MEFV mutasyonu saptanan olguların %25`inde saptanmıştı. M694V mutasyonu FMF`li hastalarda en sık görülen mutasyon olduğundan ve sağlıklı bireylerde nadiren saptandığından bulgularımız oldukça önem taşımaktadır. Bu yüzden HSP`li hastalarımızda saptanan MEFV gen mutasyonları hastalık gelişiminde önemli bir predispozan faktör olarak düşünülmektedir.

Özçakar ve arkadaşlarının yaptığı 80 HSP`li çocuk hasta içeren çalışmada HSP ve MEFV gen mutasyonları arasındaki ilişki araştırılmış ve 27 (%34) olguda heterozigot MEFV gen mutasyonu saptanmış (40). Aynı çalışmada gen mutasyonu saptanan 27 olgunun 16 (%60) tanesinde M694V mutasyonu, 3 (%11,1) tanesinde E148Q mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (40). Çalışmamızda gen mutasyonu saptanan 12 olgunun 5 (%41,6) tanesinde E148Q mutasyonu, 3 (%25) tanesinde M694V mutasyonu saptandı. Özçakar ve arkadaşları (40) çalışmalarında gen mutasyonu olan hastaların daha genç olduğu, ödem ve artrit daha sık görüldüğünü, sedimentasyon ve CRP yüksekliğinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle benzer olarak sedimentasyon yüksekliği (%28,6) ve CRP yüksekliği (%50) bulunmuştur. Biz de benzer olarak sedimentasyon ve CRP değerlerini mutasyonla ilişkili olarak yüksek bulmakla beraber, bu çalışmadan farklı olarak klinik tutulum açısından mutasyon olan ve olmayan grup arasında anlamlı düzeyde farklılık gözlemedik. Bunun nedeni çalışmamızda gen mutasyonu saptanan olguların büyük kısmında (%41,6) FMF hastalığına yol açmadaki rolü tartışmalı olan E148Q mutasyonunun saptanması olabilir. Ancak renal tutulumun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mutasyon olan grupta daha sık görüldüğünü saptadık.

Türkiye FMF Çalışma Grubu`nun 2005 yılında yaptığı çalışmaya göre Türk toplumunda en sık görülen mutasyonlar olarak M694V (%51,4), M680I (%14,4) ve V726A (%8,6) mutasyonları saptanmıştır (37). Aynı çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda artrit ve artraljinin daha erken yaşta başladığı bildirilmektedir (37). Kırıkkale`den Özcan ve arkadaşlarının yaptığı 56 çocuk içeren çalışmada çocuklarda V726A (%8,9), M694V (%8,9) , E148Q (%7,1) ve M680I

(%5,3) gen mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmektedir (64). HSP'lı hastaları incelediğimiz çalışmamızda ise sırasıyla E148Q (%11,9), M694V (%7,1) ve M680I (G/C) (%4,8) mutasyonları sık olarak saptandı. HSP'lı çocuk hastalarda saptadığımız MEFV gen dağılımının V726A mutasyonu dışında aynı bölgedeki FMF şüpheli çocuk hastaları içeren çalışmada saptanan mutasyonlarla anlamlı paralellik göstermesi dikkati çekmektedir. Türk toplumunda FMF'li hastalarda en sık görülen MEFV mutasyonlarından ise farklıdır(37). Bu bulgu FMF-HSP ilişkisi ve hastalık gelişimine yakınlık yönünden yöresel bir yakınlık olabileceğini düşündürmüştür.

FMF patogenezinin bakıldığında MEFV geni pyrin adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini özellikle nötrofillerde olmak üzere inflamasyonu azaltmaktadır. (65) Ancak mutasyonlu bir pyrin proteini FMF'li veya MEFV gen mutasyonlu hastalarda proinflamatuvar sürece yol açmaktadır. Lachmann ve arkadaşları (66) MEFV heterozigot mutasyon saptananlarda akut faz proteinlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu artmış inflamasyon kronik inflamatuvar hastalıklara ve HSP gibi vaskülitlere yol açabilmektedir. Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu olan grupta anlamlı düzeyde sedimentasyon ve CRP yüksekliği saptanmıştır ve bu da artmış inflamasyonu desteklemektedir. Sonuç olarak akut faz proteinleri yüksek saptanan HSP'lı hastalar ağır inflamatuvar süreç yönünden yakından takip edilmeli ve MEFV gen taşıyıcılığı açısından incelenmelidir. Bu inceleme sonraki izlem yaklaşımı yönünden de yol gösterici olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda Şubat 2007-Mart 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'ne başvurarak Henoch-Schönlein purpurası tanısı aldıktan sonra Çocuk Nefroloji polikliniğinde düzenli olarak izlenmiş 42 olgu incelendi.
2. Olguların 24'ü kız, 18'i erkek olup erkek / kız oranı 0,75 olarak bulundu.
3. Ortalama yaş $8,42 \pm 2,69$ olup en küçük yaş 4, en büyük yaş 16 idi.
4. Olası predispozan faktör 21 (%50) olguda tespit edildi. Bunlar 16 olguda $11,06 \pm 5,05$ gün önce geçirilmiş ÜSYE (üst solunum yolu enfeksiyonu), 2 olguda ortalama $11 \pm 5,6$ gün önce geçirilmiş ÜSE (üriner sistem enfeksiyonu), 1 olguda 14 gün önce geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, 1 olguda 5 gün önce geçirilmiş kabakulak enfeksiyonu ve 1 olguda 10 gün önce geçirilmiş akut gastroenterit, 1 olguda 7 gün önce uygulanmış hepatitB aşısı, 6 olguda ortalama $5,6 \pm 3,1$ gün önce ilaç kullanımı (oral sefalosporin, amoksisilin klavulonik asit, makrolid) idi.
5. Hastalıkla ilgili ortaya çıkan ilk şikayet olguların %85,7 (36)'sinde döküntü, %11,9 (5)'unda eklem şişliği/ağrısı, %2,4 (1)'ünde karın ağrısı idi.
6. Olguların izlemleri süresince klinik bulguları; palpabl purpura %100, gastrointestinal tutulum %31, artrit, artralji şeklinde eklem tutulumu %50, renal tutulum %23,8, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %16,6 olarak tespit edildi.
7. Hastalığın akut dönemi (ilk 6 hafta) içinde döküntü tekrarı %7.1 olarak bulundu.
8. Eklem tutulumu bulunan olguların tümünde artrit veya artralji hastalığın akut döneminde ortaya çıktı ve sekel bırakmadan iyileşti.
9. Renal tutulumun, tüm olguların %23,8'inde ortaya çıktığı görüldü. Bunların %60'ı kız, %40 'ı erkek çocuktur. Ortalama yaş $9,46 \pm 2,16$ idi. Cinsiyet renal tutulum açısından anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

10. Renal tutulumu olanların tamamında tutulum ilk 3 ayda başlamıştı. Renal bulgular, mikroskopik hematüri 7 olguda (%16,6), makroskopik hematüri 2 (%4,8) olguda, mixt nefritik/nefrotik sendrom 1 (%2,4) olguda tespit edildi. Renal tutulum nedeniyle hiçbir olguda kronik renal yetersizlik saptanmadı.
11. Olguların başvuru anındaki laboratuvar bulgularından anemi (<10gr/dl) %0, lökositöz %26,2, trombositöz %26,2, sedimentasyon yüksekliği (>20mm/sa) %28,6, CRP yüksekliği (>5mg/dl) %50, ASO yüksekliği (>250ToddÜ) %26,2 olguda görüldü.
12. Renal tutulumu olmayan olgulardan 2 (%6,2) olguda mikroalbüminüri görüldü. HSP'nin akut ve izlem döneminde renal tutulumun ve renal parankim hasarının erken bulgusu olarak mikroalbüminürinin klinik anlamı için daha çok sayıda olgu ve daha uzun izlem süresine gereksinim vardır.
13. HSP-FMF ilişkisi yönünden toplam 12 olguda MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve klinik tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmasa da sedimentasyon ve CRP yüksekliği açısından anlamlı düzeyde farklılık saptandı.
14. HSP'lı çocuk hastalarda saptadığımız MEFV gen dağılımının V726A mutasyonu dışında aynı bölgedeki FMF şüpheli çocuk hastaları içeren çalışmada saptanan mutasyonlarla anlamlı paralellik göstermesi dikkati çekmektedir. Türk toplumunda FMF'li hastalarda en sık görülen MEFV mutasyonlarından ise farklıdır. Bu bulgu FMF-HSP ilişkisi ve hastalık gelişimine yatkınlık yönünden yöresel bir yakınlık olabileceğini düşündürmüştür.
15. Mutasyonlu MEFV geni tarafından kodlanan pyrin proteini proinflamatuvar sürece yol açabilmektedir. Akut faz reaktanları yüksek saptanan HSP'lı hastalar ağır inflamatuvar süreç yönünden yakından takip edilmeli ve gerekirse MEFV gen taşıyıcılığı açısından incelenmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 492-496.
- 2- Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schönlein Purpura: a review. Am Fam Physician 1998; 58: 405-408.
- 3- Miller ML, Pachman LM. Rheumatic Diseases of Childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16 th ed). Philadelphia: Saunders, 2000, pp, 728-729.
- 4- Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008;93:1-8
- 5- Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic Vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE, Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 496-511.
- 6- Athreya BH. Vasculitis in Children. Ped Clin N Am 1995; 42: 1239-61
- 7- Kasapçopur Ö, Halil MS, Çaliskan S, Sever L, Özdoğan H, Arısoy N. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. Ann Rheum Dis (suppl) 1999; 318:
- 8- Blanco R, Martinez VM, Rodriguez V, Garcia M, Gonzales MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum 1997; 40: 859-864.
- 9- Michael L, Miller and Lauren M, Pachman. Vasculitis Syndromes , Henoch Schönlein purpura Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004;826-828.
- 10- Dedeoglu F, Sundel R. Vasculitis in children. Pediatrics Clinics 2005; 547-575.
- 11- McCarthy Hugh J, Tizard EJ. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura Eur J Pediatr 2009;1101-2

- 12- Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: A Review article Southern Medical Journal 2007;Volume 100:Number 8
- 13- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası .Türk Pediatri Arsivi 2002; (37) 3:122-129.
- 14- Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid Purpura in Children (Schönlein Henoch Syndrome. Am J Dis Child 1960; 99: 833-54.
- 15- Schlesinger M, Vardy PA, Rubinow A. Henoch-Schönlein purpura and familial mediterranean fever. Isr J Med Sci 1985; 21: 83-85.
- 16- Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brick R. Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein Purpura. J Pediatr 2003;143:658-661.
- 17- Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1982 ; 25: 42-7
- 18- Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. The clinical features of childhood familial Mediterranean fever in Turkey. First international Congress of Familial Mediterranean Fever Proceedings Book. Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-172.
- 19- Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N, Mat C, Yazıcı H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997; 24: 323-327.
- 20- Yalçındag A, Sundel R. Vasculitis in children Pediatr Clin N Am 2005;52:547-75
- 21- Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999; 78: 395-409
- 22- Chang WL, Yang YH, Lin YT, et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. Acta Paediatr 2004;93:1427-1431.
- 23- Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relaps and significant proteinuria in childhood Henoch Schönlein purpura. Scand J Rheumatol 2006; 35:56-60.

- 24- Meadow SR, Galasgow EF. While RMR, Monclieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 072; 41: 241-58
- 25- Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al. The american College of Rheumatology 1990 Criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-21
- 26- Kobayashi O, Wada H, Okawa K. Schönlein-Henoch's syndrome in children. *Contrib. Nephrol.* 1977; 75;193-201.
- 27- Chartapisak W, Opastriku SL, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:132-37
- 28- Niaudet P, Habib R. Metilprednizolon pulse therapy in the treatment of severe forms of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 238-243.
- 29- Steward M, Savage JM, Bell B, Mccord B, Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1998; 147: 113-115.
- 30- Yoshikawa N, Ito H, Yoshiya K, et al. Henoch-Schönlein nephritis and IgA nephropaty in children:a comparison of clinical course. *Clin Nephrol* 1987; 27: 233-237.
- 31- Counahan R, Winterborn MH, White RHR, et al. Prognosis of Henoch Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977; 2: 11-14.
- 32- Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilksa J. Henoch-Schönlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child* 1981; 56: 482-484.
- 33- Pamela F. Weiss, James A. Feinstein, Xianqun Luan, Jon M. Burnham, Chris Feudtner. Effects of corticosteroid on Henoch-Schonlein Purpura: A Systematic Review. *Pediatrics* 2007; 120: 1079-87
- 34- Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, at al. Clinical and pathological features of children with Henoch Schönlein purpura nephritis :risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003; 60:153-160.
- 35- Bakkaloğlu Ayşin. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:853-59

- 36- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever: A Survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53
- 37- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-11
- 38- Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalışkan S, Sever L, Özdoğan H, Arısoy N. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis (suppl)* 1999; 318: 1285
- 39- Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Çakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000;89:177-82
- 40- Özçakar Birsin Z. ve ark. MEFV Mutations Modify the Clinical Presentation of Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatol* 2008;35:2427-9
- 41- Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 2000;23:35–39.
- 42- Skinner AM, Addison GM, Price DA. Changes in the urinary excretion of creatinine, albmine and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with increasing age and maturity in healthy schoolchildren. *Eur J Pediatr* 1996;155:596-602
- 43- Rademacher Erin R, Sinaiko Alan R. Albuminuria in children. *Current Opinion Nephrology and Hypertension* 2009;18:246-251
- 44- Schreuder Michiel F, Langemeijer Millie E, Bökenkamp Arend, Delemare-Van de Waal Henriette A, Van Wijk Joanna AE. Hypertension and micoalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008;44:363-68
- 45- Lou-Meda Randall, Oakes Robert S, Gilstrap Jarom N, Williams Christopher G, Siegler Richard L. Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:117-20

- 46- Garg AX, Salvadori M, Okell JM, Thiessen-Philbrook HR, Suri RS, Filler G, Moist L, Matsell D, Clark F. Albuminuria and Estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 Hemolytic Uremic Syndrome: An update Am J Kidney Dis 2008;51:435-44
- 47- Çalışkan S, Hacibekiroğlu M, Sever L, Özbay G, Arısoy N. Urinary NAG and beta-2 microglobulin excretion in primary nephrotic children. Nephron 1996;74:401-404
- 48- American Diabetes Association Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003;26:94-98
- 49- Cakır M, Orhan F, Mungan I, Sönmez M, Aslan Y. Henoch-Schönlein Purpura in North-Eastern Turkey. Annals of Trop Pediatr 2006; (26):59-65.
- 50- Yang YH, Hung CF, Hsu CR. A Nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein Purpura in Taiwan. Oxford Journals Medicine Rheumatology 2005;44:618-622
- 51- Calvino MC, Gonzalez G. Henoch Schönlein purpura in children from North western Spain. A 20 year epidemiologic and clinical study. Medicine 2001; 80: 279-290.
- 52- Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Henoch-Schönlein Purpura A Long Term Prospective Study in Greek Children. J Clin Rheumatol 2008; 14:324-331
- 53- Erol N, Aysu T, Erzik C, Yavrucu S. Retrospective Evaluation of Henoch Schönlein Cases. Marmara Medical Journal 2001;14 (2):101-106.
- 54- Trapani S, Micheli A. Henoch-Schönlein Purpura in Childhood. Semin Arthritis Rhem. 2005; 35:143-153.
- 55- Sticca M, Barca S, Spallino L, et al. Schönlein-Henoch purpura: Clinical-epidemiological analysis of 98 cases. Pediatr Med Chir 1999;21: 9-12.
- 56- Al Sheyyap M, El Shanti H, Ajlouni S, et al. Henoch-Schönlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study. Ann Trop Pediatr 1999;19: 253-255.

- 57- Halle CJ. Henoch-Schönlein purpura after chickenpox. Arch Dis Child 1979; 54: 166.
- 58- Kalman S, Ibrahim AH, Atay A. Henoch-Schönlein purpura in a child following varicella. J Trop Pediatr. 2005;51:240-1.
- 59- Kalyoncu M, Odemis E, Yaris N, Ökten A. Association of Henoch-Schönlein purpura with Varicella. Indian Pediatrics 2003; 40: 274-275.
- 60- Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch Schönlein purpura. Chang Gung Med 2004; 27:175-181.
- 61- Arısoy N, Kasapçopur Ö, Baştürk B. Henoch-Schönlein Purpurasında Uzun Süreli Prognoz ve Mikroalbüminüri, Tıpta Uzmanlık Tezi 2002
- 62- Yılmaz E, Özen S, Balcı B, ET AL. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001; 9:553-5
- 63- Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant? Hum Mutat 2000; 15:385-6
- 64- Özcan AG, Sayın DB, Mısırlıoğlu ED, Güliter S, Yakaryılmaz F, Ensari C. The spectrum of FMF mutations and genotypes in the referrals to molecular genetic laboratory at Kırıkkale University in Turkey. Mol Biol Rep 2008; 008: 9240-5
- 65- Brydges s, Athreya B, Kastner DL. Periodic fever syndromes in children. In:Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Textbookof Pediatric Rheumatology.Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp657-70
- 66- Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology Oxford 2006; 45:746-50.

8. EKLER

EK 1: Çalışmaya Alman HSP'lı Olgulara Ait Bilgilerin Kaydedildiği Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

ADI

SOYADI

CİNSİYET

YAŞ

BAŞVURU TARİHİ

BAŞVURU SÜRESİ

MEVSİMSEL ÖZELLİK

İlkbahar	Kış
Sonbahar	Yaz

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

ÜSYE	İYE	Gıda
Aşı	İlaç	

KLİNİK ÖZELLİKLER

Cilt	Peteşi Palpabl purpura Bül Nekroz E.multiforme E.nodosum Anjioödem		
Eklem	Artralji Artrit	Diz Dirsek	Ayak bileği El
GİS	Karın ağrısı Bulantı Kusma İshal Kanlı gaita Akut batın	Laparotomi öyküsü Hepatomegali İnvaginasyon Perforasyon Splenomegali	
Renal	Hematüri Proteinüri Nefrotik sendrom	ABY KBY Hızlı ilerleyen GN	
Hipertansiyon			
GÜS	Testiste şişme	Torsiyon	
Pulmoner	Pulmoner kanama		
MSS	Konvülziyon	Paralizi	Koma

GİS BULGULARININ ÇIKIŞ ZAMANI

RENAL BULGULARIN ÇIKIŞ ZAMANI

LABORATUVAR BULGULARI

Hemogram	Hb Het	Lökosit Platelet	
AFR	Sedimentasyon hızı	ASO	CRP
Pıhtılaşma Testleri	PT PTT	Aktivite INR	
Biyokimya	Üre T.protein	Kreatinin Albümin	
Boğaz kültürü			
TİT	Dansite pH Protein Sediment	Makroskopik hematüri Mikroskopik hematüri Eritrosit silendirleri	
GGK			

SERVİSTE YATIŞ SÜRESİ
TAKİP SÜRESİ

TEDAVİ

İlaçlar

NSAID
Kortikosteroid
IVIG
Antihistaminik

Süre

Yanıt

Plazmaferez
Hemodializ
Periton dializi**KOMPLİKASYONLAR**Renal
GİS
MSS**PROGNOZ**

EK 2: Çalışmaya Alman HSP'li Olguların Başvurularındaki Hemogram, Akut Faz, ASO, Biyokimya Test verileri ile; Normal Veya Patolojik Tam İdrar Tahlili, Tansiyon Ölçümü Değerleri

Olgu No	Ad Soyad	Cins	Yaş	TA	Hgb	WBC	Plt	Sedim	ASO	CRP
1	R.G.	E	11,8	100/60	15,4	8500	305	6	<200	7
2	A.E.	E	14,00	120/80	246	40	284 5			
3	N.İ.	K	8,4	110/60	12,2	11700	490	10	240	13
4	B.S.	E	12,2	100/60	13,3	7900	292	9	<200	1
5	S.Ö.	E	8,9	90/60	12,5	9300	358	12	341	4
6	N.Ö.	K	5,9	90/60	12,2	7800	490	11	270	12
7	F.Ö.	E	8,2	110/70	12,8	8400	259	8	410	8
8	E.Ç.	K	4,2	90/60	11,2	11400	511	8	<200	7
9	Y.P.	E	6,7	100/60	12,2	9200	241	22	748	27
10	G.C.	K	9	120/70	12,2	12200	408	12	411	8
11	M.S.	E	9,7	120/70	12	8700	341	38	260	10
12	Z.S.	E	7,5	100/60	11,8	7000	226	3	<200	5
13	G.C.	K	8,9	95/60	13	11200	282	60	<200	111
14	S.E.	K	10	90/60	14	8100	273	24	238	12
15	A.B.	E	9,7	90/60	12,8	6400	324	4	<200	1
16	S.B.	K	6,8	110/60	11,4	14000	399	12	<200	3
17	A.B.	E	7,3	100/65	12,9	8200	528	7	<200	7
18	T.K.	K	10,3	120/75	13,2	8900	275	32	567	14
19	R.L.	K	6,6	110/70	13	7900	354	33	320	13
20	H.A.	K	6,3	80/55	13,4	16100	475	12	<200	3
21	E.T.	K	12,2	95/60	11,6	10400	169	40	<200	55
22	İ.E.	E	5,7	115/65	13,4	11200	477	5	<200	4
23	H.D.	E	6,7	100/60	12,1	12600	346	5	<200	2
24	E.B.	K	6,5	90/60	12,1	8200	278	9	<200	1
25	F.Ü.	K	13,5	110/70	13,5	6400	233	21	<200	1
26	O.Ö.	E	9,2	90/60	14,1	6800	282	12	321	2
27	S.A.	E	6,5	95/60	12,2	10100	299	12	<200	1
28	H.S.R.	E	9,5	110/70	13,6	11700	386	7	<200	3
29	M.B.A.	K	7,2	100/60	11,9	7300	582	22	220	3
30	E.Z.B.	K	9,2	90/60	12,6	6100	505	12	<200	4
31	S.G.	K	7,4	85/60	12,3	7900	256	13	<200	11
32	R.S.	K	7,4	90/60	11,2	7000	307	10	801	30
33	E.S.U.	K	5,6	110/70	12,1	8900	339	20	<200	1
34	H.D.	K	10,3	105/65	14,1	7200	399	10	<200	12
35	A.S.E.	E	7,1	120/80	13,3	7200	354	7	201	19
36	E.B.	E	9,8	110/75	13,8	11300	406	29	<200	48
37	S.İ.	K	11	105/60	14,4	9400	204	3	220	17
38	R.Ş.	K	9,3	100/70	13,4	9800	279	8	<200	4
39	S.İ.	K	6,2	100/70	14,6	11300	249	8	<200	4
40	E.S.	E	15,5	110/60	16,3	8200	205	12	<200	3
41	S.A.	K	3,7	100/60	12,4	9500	517	17	<200	4
42	B.A.	K	4,6	100/65	12,3	8400	344	27	207	16

Olgu No	Ad Soyad	Üre	Krea	T.Pro	Alb	Dansite	Ph	Mikroalb	Sediment
1	R.G.	20	0,6	8,6	5,2	1020	6	17 mg/gün	nadir eritrosit
2	A.E.	70	1,4	5,2	2,4	1020	6	-	bol eritrosit
3	N.İ.	25	0,4	7,5	4,6	1015	7	13mg/gün	8-9 eritrosit
4	B.S.	26	0,5	7,8	4,2	1015	6	9mg/gün	1-2 lökosit
5	S.Ö.	18	0,5	7,9	4,3	1020	6	11mg/gün	1-2 lökosit
6	N.Ö.	24	0,3	7,1	4,5	1010	6	74mg/gün	7-8 eritrosit
7	F.Ö.	20	0,4	6,5	3,2	1015	6,5	9mg/gün	2-3 lökosit
8	E.Ç.	18	0,3	7,6	4,1	1015	7	7mg/gün	1-2 lökosit
9	Y.P.	17	0,3	6,7	3,7	1020	6,5	8mg/gün	2-3 lökosit
10	G.C.	26	0,8	6,7	3,7	1030	6,5	2mg/gün	2-3 lökosit
11	M.S.	24	0,4	7,8	4,6	1030	6,5	1mg/gün	9-10 eritrosit
12	Z.S.	25	0,5	7,4	4,5	1015	5	1mg/gün	1-2 lökosit
13	G.C.	23	0,4	7,6	5	1010	6	7mg/gün	7-8 eritrosit
14	S.E.	22	0,4	7,7	3,9	1010	6	20mg/gün	nadir lökosit
15	A.B.	27	0,4	7,7	3,8	1010	5	4mg/gün	1-2 lökosit
16	S.B.	18	0,4	8,6	4,7	1010	6	4mg/gün	2-3 lökosit
17	A.B.	22	0,4	7,6	3,9	1025	6	1mg/gün	1-2 lökosit
18	T.K.	27	0,5	8,7	4,5	1020	6	1mg/gün	1-2 lökosit
19	R.L.	31	0,4	7,7	3,8	1025	6,5	2mg/gün	2-3 lökosit
20	H.A.	32	0,4	8,4	4,9	1015	7	2mg/gün	3-4 erit, 1-2 lökosit
21	E.T.	17	0,5	7,5	3,5	1025	6	15mg/gün	1-2 lökosit
22	İ.E.	24	0,3	7,4	3,6	1025	6	11mg/gün	1-2 lökosit
23	H.D.	42	0,5	7,2	3,9	1020	6	1mg/gün	1-2 lökosit
24	E.B.	20	0,4	7,1	3,5	1020	6	5mg/gün	nadir lökosit
25	F.Ü.	25	0,5	7,1	3,4	1010	6	7mg/gün	nadir lökosit
26	O.Ö.	25	0,5	6	3,8	1025	5	1mg/gün	3-4 eritrosit
27	S.A.	30	0,5	8,4	3,9	1020	5	2mg/gün	nadir lökosit
28	H.S.R.	15	0,5	6,8	3,9	1010	6	1mg/gün	6-7 eritrosit
29	M.B.A.	16	0,4	8,4	3,9	1025	6	2mg/gün	1-2 epitel
30	E.Z.B.	18	0,4	7,1	3,2	1015	6	3mg/gün	2-5 lökosit
31	S.G.	23	0,6	6,8	3,9	1010	5,5	6mg/gün	1-2 lökosit
32	R.S.	19	0,5	6,7	3,3	1015	5	4mg/gün	8-9 eritrosit
33	E.S.U.	32	0,5	8	4,1	1010	5	54mg/gün	1-2 epitel
34	H.D.	28	0,5	8,2	4,2	1030	6	1mg/gün	bol eritrosit
35	A.S.E.	26	0,6	7,7	4,3	1015	7	6mg/gün	3-4 lökosit
36	E.B.	32	0,5	7,7	3,8	1025	6	12mg/gün	10-11 eritrosit
37	S.İ.	20	0,4	8,3	4,9	1020	6,5	5mg/gün	8-9 eritrosit
38	R.Ş.	23	0,4	7,7	5,2	1010	6	15mg/gün	3-4 eritrosit
39	S.İ.	18	0,4	7,5	3,8	1025	6	4mg/gün	1-2 lökosit
40	E.S.	25	0,5	6,7	3,3	1020	6	11mg/gün	1-2 lökosit
41	S.A.	27	0,5	7	3,5	1010	5	2mg/gün	6-7 lökosit
42	B.A.	19	0,4	7,3	4,9	1020	6	2mg/gün	1-2 lökosit