

T.C.
SSK Bakırköy Doğumevi
Kadın ve ocuk Hastalıkları
Eğitim Hastanesi
ocuk Kliniği
Başhekim: Dr. Metin NURLUOğLU

**HENOCH - SCHÖNLEİN PURPURALI ÇOCUKLARDA
PLAZMA FİBRONEKTİN DÜZEYLERİ
VE HASTALIğIN ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Çalışmayı yönlendiren:
Klinik Şefi Dr. Haydar ÖZTÜRK

Dr. E. Mahir GÜLCAN

İstanbul - 1996

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Sn. Dr. Metin Nurluoğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü yardım, destek ve anlayışını benden esirgemeyen Klinik Şefim Sn. Dr. Haydar Öztürk'e, Klinik Şefi Sn. Dr. Cengiz Yavuz'a ve hastanemizden ayrılan Klinik Şefi Sn. Dr. Ahmet Alver'e,

Klinik Şef Yardımcıları Sn. Dr. Önder Aksu'ya, Sn. Dr. Hüseyin Aldemir'e, Sn. Dr. Rengin Şiraneci'ye, Sn. Dr. Sultan Kavuncuoğlu'na, Sn. Dr. Gönül Aydoğan'a, Sn. Dr. Aysel Kıyak'a,

Klinik Başasistanları Sn. Dr. Hüsem Hatipoğlu'na, Sn. Dr. Nuri Engerek'e, Sn. Dr. Ender Aksüyek'e,

Her fırsatta bilimsel bilgi birikimi ve deneyimlerinden bizi yararlandıran Sn. Doç. Dr. Zeynep İnce'ye,

Dört yıl boyunca asistanlık hayatımın her anını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

Hastanemiz mikrobiyoloji, biyokimya ve radyoloji çalışanlarına,

Hastanemizin tüm hemşire ve personeline,

Yaşantımın her anında desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşime, kızıma ve ailemin diğer bireyelerine

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO.
Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	3
Materyal ve metod.....	52
Bulgular.....	59
Tartışma.....	69
Sonuç.....	77
Kaynaklar.....	78

GİRİŞ

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) en sık görülen çocukluk çağı vaskülitidir (6,26,33,36,73). Schönlein 1837 yılında eklem bulguları ile birlikte tipik deri döküntülerini, 1874 yılında Henoch ise gastrointestinal ve renal belirtileri tarif etmiştir (3,5,62,74). Primer olarak deri, eklem, gastrointestinal ve renal sistem tutulumu gösteren nedeni bilinmeyen sistemik bir vaskülitir (2,5,16,42,81). Nontrombositopenik palpabl purpura, artrit, karın ağrısı ve nefrit hastalığın karakteristik klinik bulgularıdır (5,6,11,76,89). HSP'deki patoloji küçük damarların lökositoklastik vaskülitidir (6,11,12,25,26,86). Böbrek ve gastrointestinal sistemde nekrotizan vaskülit görülebilir (6). HSP'nin ptogenezi tam olarak bilinmemekte, ancak glomerüler lezyonlarda gösterilen IgA ve C₃ depolanması hastalığın immün komplekslerle geliştiğini düşündürmektedir (5). Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur ve destekleyici tedavi uygulanır (5,6,12,74). HSP'de prognoz genellikle iyidir ve haftalar veya aylar içinde bulgular kendiliğinden düzelir (2,5,6).

Fibronektin (Fn) bir çok dokuda, plazma ve vücut sıvılarında, hücre yüzeylerinde ve ekstrasellüler matriksde yaygın olarak bulunan, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (43,51,52,99). Fn'in özellikle koagülasyon, vasküler bütünlük, hücre farklılaşması, adezyon, migrasyon, doku tamiri, fagositoz ve immün yanıt olmak üzere en az altı değişik olayda fonksiyonel olarak yer aldığı gösterilmiştir (99). Fn travma ve sepsis gibi olaylarda olayın şiddeti ile kan düzeyleri azalan bir "negatif akut faz reaktanı"dır (51,52)

Romatoid vaskülit (RV), HSP ile birlikte "dolaşan immün kompleks ilişkili vaskülitler" sınıfında yer alan bir hastalıktır (87). Bu konuda yapılan bir çalışmada RV'li bir hastanın serumunda IgA ve C₃ ile birlikte Fn kompleksi saptanmış ve Fn'in immün komplekslerin tamamlayıcı bir komponenti olduğu sonucuna varılmıştır (38). IgA nefropatili ve HSP glomerulonefritli çocukların serumlarında IgA-Fn agregatları saptanmış ve bunun her iki hastalıkta da yararlı bir serolojik gösterge olduğu bildirilmiştir (13,44). "Kollajen doku hastalıklarına eşlik eden vaskülitler" grubunda yer alan sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit

gibi kollajen doku hastalıkları (87) ile yapılan çalışmalarda plazma Fn seviyeleri farklı olarak artmış, azalmış ya da normal olarak bulunmuştur (14, 65,83). Yerli ve yabancı literatür tarandığında HSP'li ocuk ve erişkinlerde plazma Fn düzeylerine ilişkin bu güne kadar yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu tez çalışması, çocukluk yaş grubundaki HSP'li hastaların plazma Fn düzeylerini ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını saptamak ve daha sonra bu konuda yapılacak çalışmaların planlanmasına yardımcı olabilmek amacıyla yapılmıştır.



GENEL BİLGİLER

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURASI

TANIM:

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağı vaskülitleri içinde en sık görülen, öncelikle deri, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreğin küçük çaplı kan damarlarını tutan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir vaskülitir (2,5,6,26). Değişik antijenik stimuluslarla oluşan immun komplekslerin meydana getirdiği immunopatolojik olaylarla oluştuğuna inanılır (5). Klinik olarak kalça ve bacaklarda palpabl purpura, artralji ve periartiküler ödem, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve sıklıkla hematüri ile seyreden böbrek tutulması şeklinde seyreden dört ana bulgu, histolojik olarak ise lökositoklastik vaskülit ile karakterizedir (26,36,49).

TARİHÇE:

HSP ondokuncu yüzyılın sonundan beri tanınan ve “pleosis rheumatica”, “hemorajik kapiller toksikoz”, “purpura rheumatica”, “nontrombositopenik purpura”, “allerjik purpura”, “primer purpura”, “Osler sendromu”, “vasküler anaflaktoid purpura”, “akut vasküler purpura”, “anaflaktoid purpura” gibi isimlerle tanımlanan bir hastalıktır (79).

HSP ilk kez yaklaşık 180 yıl önce Heberden ve William tarafından el ve ayakda ödem ile birlikte visseral krizi olan hastalarda tarif edilmiştir. Schönlein 1837’de hastalığın eklem belirtilerine dikkati çekerek peliosis rheumatica ismini vermiştir. Henoch ise 1874 yılında gastrointestinal ve renal belirtilerin hastalığı oluşturan dört ana komponent içinde yer aldığını belirtmiştir. Osler 1895 ile 1914 yılları arasındaki yayınlarında hastalığın anaflaksi sonucu olabileceğini söylemiş ve HSP ile hipersensibilite reaksiyonları arasındaki benzerliğe ilk kez değinen araştırmacı olmuştur. Daha sonraları 1915’te Frank “anaflaktoid” purpura terimini ilk kez kullanmış ve Glanzmann 1920’de bu görüşü daha da geliştirmiştir(3). Zeek 1950’lerde erişkinlerde benzer semptomların olduğu vakalara dikkat çekmiştir (5).

EPİDEMİYOLOJİ:

Hastalığın insidansının genel olarak çocukluk çağı popülasyonunda, yaklaşık 100.000'de 2-10 (24), 13.5 (12) ve 14 (5,62) olduğu bildirilmiştir. Bu oran çeşitli etnik gruplarda ve ırklarda, ülkeden ülkeye ve mevsimsel özellikler gibi faktörlerle değişiklikler göstermektedir (5,12,24). Hastalık soğuk iklime sahip ülkelerde kış- ilkbahar aylarında daha çok görülür. Özellikle Avrupa, Japonya, güney-doğu Asya ve Avustralya'da yaygındır (5). Hispanik çocuklarda ve düşük sosyoekonomik gruplarda yüksek insidans tespit edilmiştir (12,24). HSP'ye zenci ırkda hemen hemen hiç rastlanmaz (5,3). Bunun nedeninin zencilerinin deri rengi nedeniyle lezyonların yanlış değerlendirilmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (3).

HSP'nin ilkbahar (3,67) ve kış (12,24) mevsimlerinde daha sık görülür. Hastalığın başlangıcı olguların 1/3'ünden fazlasında mart, nisan ve mayıs aylarındadır. Bu özellik üst solunum yolları enfeksiyonlarının kış sonu ve ilk- bahar başlarında daha fazla görülmesine bağlanmıştır (3,12).

HSP çocukluk çağının bir hastalığıdır (12). Bütün yaş gruplarında gelişebilmesine rağmen en sık 2-14 yaş arasında görülür (5). Erişkinlerde de görüldüğüne dair bir kaç vaka bildirilmiştir (12). Hastalık erkeklerde kızlara göre daha sık görülür (5,12,32,78). Erkek/kız oranı yaklaşık 2/1 (5) - 3/2 (12)' dir.

Hastalıkta genetik geçiş yoktur. Aile hikayesi genellikle negatiftir ve ailenin diğer fertlerinde görülmez (4). Ancak nadir olarak ailesel predispozisyon olabileceği bildirilmiştir (38). Ailede bir kişide HSP görülürken diğer bir ferdinde IgA nefropatisi görülebilir. Hastalıkta bireyin özellikleri de önemli rol oynamaktadır (4). Bir çok yayında HLA ile birlikteliğinin tanımlanmadığı vurgulanırken (20,38), HLA-BW 35 antijenine sahip kişilerde insidansının arttığı rapor edilmiştir (4). Kalıtsal kompleman 2 (C2) eksikliği ise bazı HSP'li çocuklarda predispozan bir faktördür (20,38).

ETYOLOJİ:

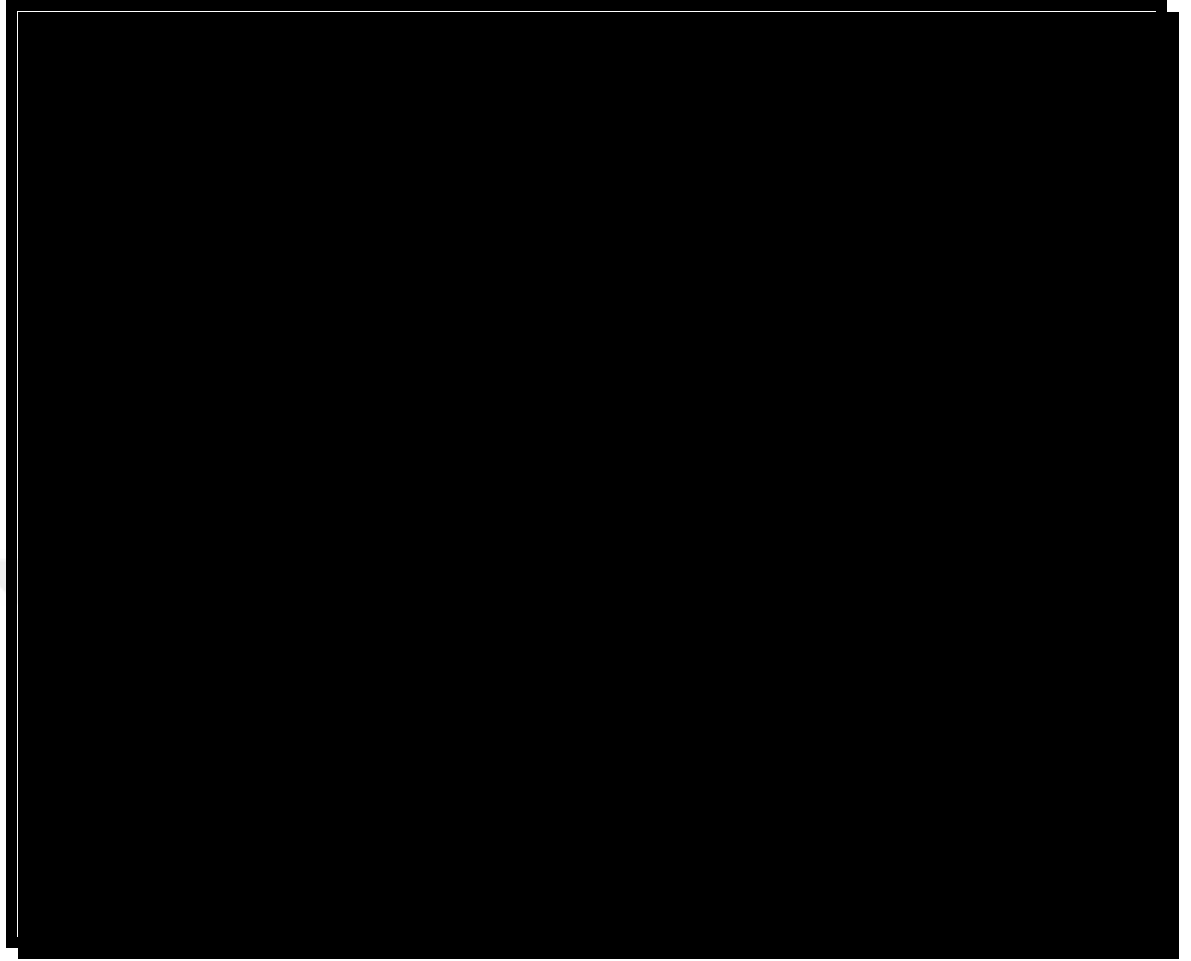
HSP'nin çeşitli uyarılarla ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu kabul edilir. IgA tipi antikor sentezine yol açan bu cevap çeşitli antijenik uyarılar başlatabilir (101). Çeşitli antijenlerle hastalık arasında sebep sonuç ilişkisi tarif edilmiş, fakat hastalıktan sorumlu spesifik bir antijen tespit edilmemiştir (26,79). Tablo 1'de HSP etyolojisinde rol oynadığı düşünülen antijenik uyarılar görülmektedir (3,5,7,19,22,41,54,56,57,61,63,70,72,95,98).

HSP'li çocukların çoğunun öyküsünde hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından yaklaşık üç hafta önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır (3). Vakaların 2/3'ünde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır (5).

Hastalığın gelişmesinde özellikle beta hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonların neden olduğu bakteriyel sensitivitenin uyarıcı bir rol oynayabileceği bildirilmiştir. Streptokok enfeksiyonlarının etyolojik rolünü ilk olarak Gairdner ortaya koymuş ve vakaların yarısından fazlasında boğazdan beta hemolitik streptokok izole etmiş, Lewis de klinik gözlemlerinde benzer sonuçlar elde etmiştir (7). Ancak daha sonra incelenen serilerde semptomların öncesinde yüksek oranlarda üst solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmesine rağmen beta hemolitik streptokok enfeksiyonu bunların üçte birinden azında sorumlu tutulabilmiştir (3,7).

Hepatit A ve B enfeksiyonlarının da HSP etyolojisinde rol oynayabilecekleri bildirilmiştir (5,12,54,56,57,67). Maggiore ve arkadaşları (57) HSP ile birlikte Hepatit A virüs enfeksiyonu geçiren bir sekiz yaşında bir vaka tespit etmişlerdir.

**TABLO 1. HSP ETYOLOJİSİNDE ROL OYNADIĞI
DÜŞÜNÜLEN ANTİJENİK UYARILAR**



Kurokawa ve arkadaşları (54) % 66'sında renal tutulum olan 35 HSP'li Japon çocukta HbsAg ve Anti-Hbs pozitifliğini araştırmışlar ve bir vakada pozitiflik ile birlikte orta derecede hepatik disfonksiyon saptamışlardır. Nagy ve arkadaşları da (56) 11 HSP nefritli hastanın ikisinde HbsAg pozitifliği bildirmişlerdir.

HSP ile birlikte parvovirus enfeksiyonları da tanımlanmış ve bu enfeksiyon HSP'de tetikleyici bir faktör olarak kabul edilmiştir (5,56). Ayrıca şigellozis, yersiniozis, mikoplazma, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık ve adenovirüs gibi enfeksiyonları izleyen HSP vakaları da bildirilmiştir (5,12,61,72).

Anaflaktoid purpura teriminden de anlaşıldığı gibi allerjinin hastalığın gelişmesi için bir temel oluşturduğu düşünülmektedir. Böcek ısırılmaları, ilaç ve gıda allerjilerinden sonra gelişen HSP tarif edilmiştir (12). Etyolojide suçlanan ilaçlar

içinde aspirin, fenasetin, sülfonamidler, ampisilin, penisilin, ertromisin, griseofulvin, tetrasiklin, kinin, kinidin yer almakta (3,41,98) ve erişkin bir hastada kalp yetmezliği nedeniyle anjiotensin “converting” enzim (ACE) inhibitörü kullanımına bağlı bir HSP vakası bildirilmiştir (63).

HSP ile influenza ve kızamık aşısı (70), soğuğa maruz kalma (95) gibi faktörler ile Ailevi Akdeniz Ateşi arasında da bir ilişki olduğu düşünülmekte ve patogeneze üzerinde durulmaktadır (5,19,22).

PATOGENEZ:

Tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın patogenezinde immün kompleksler sorumlu tutulmakta ve gerek dolaşımdaki immün komplekslerde, gerekse vasküler lezyonlarda IgA'nın varlığı hastalığın ayırteci özelliği olarak kabul edilmektedir (25,26,33,60,73). Vaskülit oluşumunda başlatıcı faktörler en sıklıkla antijen-antikor kompleksleridir. Bunun yanısıra infeksiyon etkenler, toksinler, fibrin, damarsal antijenlere karşı gelişen antikorlar ve hücrel immünite de başlatıcı bir neden olabilir (Şekil 1) (87). Vaskülitlerin patogenezinde rol oynayan mekanizmalara göre yapılan sınıflandırma Tablo 2’de (87), dolaşan immün kompleks ilişkili vaskülit oluşumu ise Şekil 2’de (25) görülmektedir.

HSP bir lökositoklastik vaskülit (LCV)’dir. Hayvan modellerinde deneysel çalışmalar ve insanlarda yapılan gözlemler LCV’nin patogenezinde immün komplekslerin rolüne işaret etmektedir. Dolaşan immün komplekslerin damar duvarında yerleşerek doku zedelenmesine neden olduğunu destekleyen veriler lökositoklastik vaskülitin eşlik ettiği bir çok hastalıkta dolaşan immün komplekslerin saptanması, LCV’nin yapısal düzeyde Arthus reaksiyonuyla benzerlik göstermesi, bu vakalarda damar duvarında immünofloresan ve elektron mikroskopik olarak immünglobulinler ve/veya kompleman komponentlerinin gösterilmesi ve LCV’nin hipergammaglobulinemi, krioglobulinemi ve hipokomplementemi gibi durumlarda izlenmesi sayılabilir. İmmün kompleks oluşumuna neden olan olayı

başlatan etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlar, kimyasal maddeler ile yabancı proteinler gibi etyolojik faktörler ileri sürülmüştür (86).

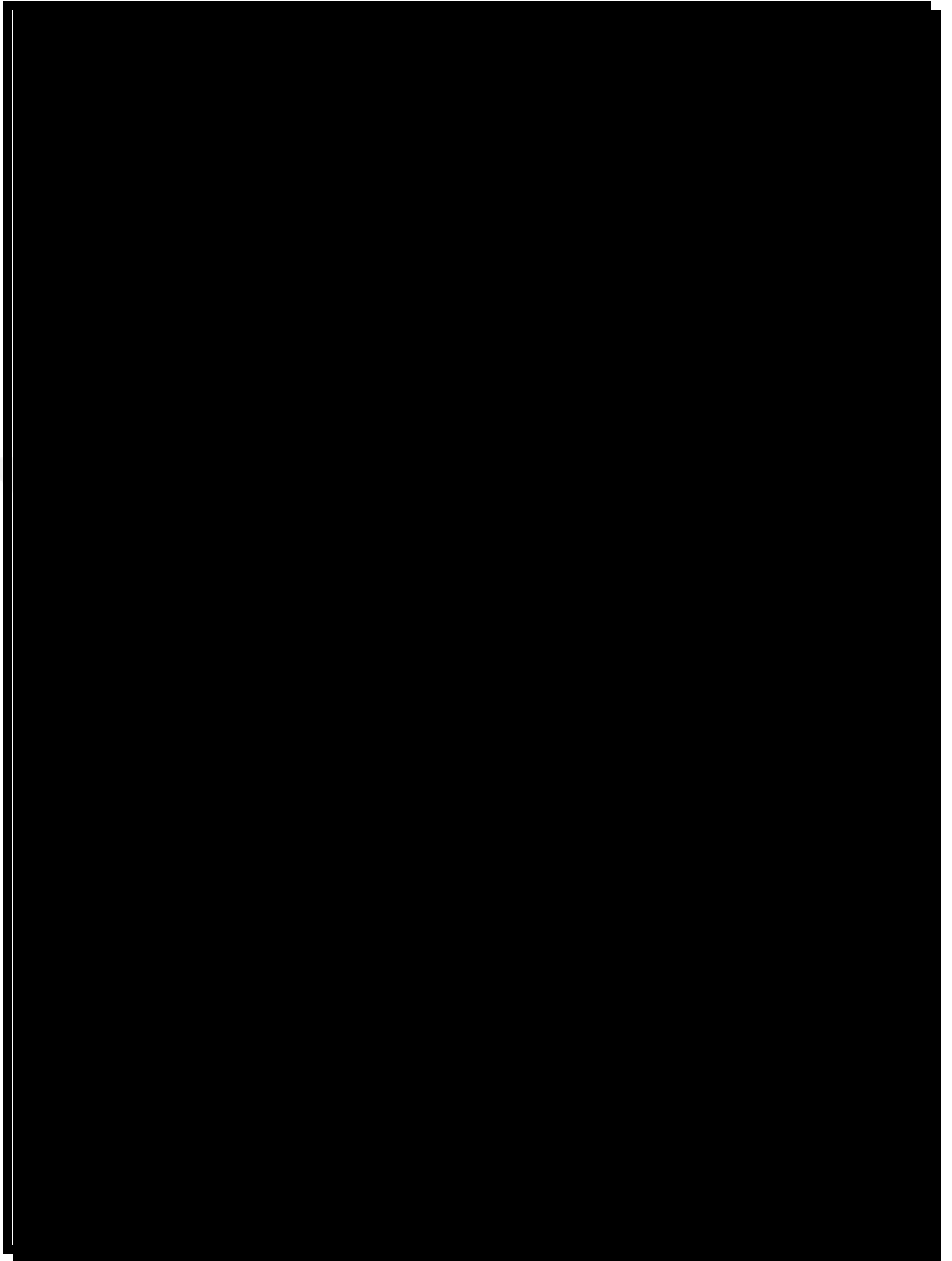


ŞEKİL 1. VASKÜLİT OLUŞUMUNU BAŞLATAN FAKTÖRLER

HSP lezyonlarında IgA saptanması, hastalığın IgA aracılığı ile oluşan bir immün yanıt olduğunu düşündürmektedir (12). Hem glomerüler lezyonlarda IgA ve C₃ depolanması hem de deri ve böbrek kılcal kan damarlarında IgA ve C₃ bulunması bu fikri desteklemektedir (5). Klinik tabloya IgA içeren immün komplekslerin deri, böbrek, gastrointestinal traktusta, küçük damarların etrafında depolanmasının yol açtığı düşünülmektedir (101). IgA immün komplekslerinin mükoza yüzeylerinden vücuda giren antijenlere cevap olarak oluştuğu düşünülmektedir (11). Hastalığın aktif döneminde dolaşımda IgA salgılayan hücre sayısının ve serumda IgA seviyesinin yükselmesi, remisyondaki hastalarda ise IgA değerlerinin normal bulunduğu bildirilmiştir (101).

Hafif antijen fazlalığında oluşan dolaşan immün komplekslerin damar duvarına nasıl yerleştiği bu gün için tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Deneysel çalışmalar ise burada vazoaaktif aminlerin etkisini ve bunun sonucunda gelişen damar geçirgenliğinin artışının önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bu olaya endotel hücresi yüzey reseptörleri ve mononükleer fagositer sistemin immün komplekslerini yeterince temizleyememesi de katkıda bulunmaktadır. Dolaşan immün komplekslerin bir çoğu komplemanı aktive ederek C3a ve C5a komponentlerinin ortaya çıkışına ve bu mediatörler ile nötrofillerin bölgeye kemotaksisine neden olur ve aktive olan nötrofiller endotel hücrelerine yüzey adezyon molekülleri reseptörleri vasıtasıyla bağlanır. Nötrofiller daha sonra endotel hücreleri arasında oluşan boşluktan geçerek bazal membrana ulaşırlar. Burada serbest oksijen radikalleri ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollajenaz) dış ortama salarak doku zedlenmesini başlatırlar. Nötrofiller, tip II krioglobulinemide olduğu gibi IgG'nin Fc gamma reseptörleri ile de aktive olabilirler. Aktive olan nötrofillerden salınan Lökotrien B₄, bölgeye daha fazla nötrofil çekilmesine, nötrofillerin agregasyonuna, plazma eksüdasyonuna ve endotel hücresinde Fosfolipaz A₂ aktivasyonuna neden olur. Bu enzimin aktivasyonu, hücre zarında bulunan araşidonik asidin yıkımını sağlar ve doku kaynaklı iltihabi mediatörlerin (prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler) ortaya çıkışına neden olan bir dizi reaksiyona neden olarak iltihabi reaksiyonu şiddetlenir. Eritrositler ve

TABLO 2. VASKÜLİTLERİN PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALARA GÖRE SINIFLANDIRILMASI





ŞEKİL 2. DOLAŞAN İMMÜN KOMPLEKS İLİŞKİLİ VASKÜLİT OLUŞUMU

trombositler zedelenen kısımdan damar dışına sızarak palpe edilebilen purpurayı oluştururlar (Şekil 3) (86).

İmmün kompleks formasyonundaki antijen bilinmemektedir. Artmış serum IgA seviyesi, IgA içeren serum kriyoglobulinleri ve serumdaki immün kompleksler, glomerüllerde tespit edilen bu immün komplekslerin kan dolaşımı ile böbreklere geldiğini ve glomerüler lezyonlarda C_{1q} ve C₄ yokluğu, C₃ ve properdin varlığı ise HSP'deki kompleman aktivasyonunun alternan yolla olduğunu düşündürmektedir (58).

IgA nefropatisi ve HSP nefritli hastalarda C₄ gen delesyon sıklığında önemli bir artış ve bu hastaların serum C₄ konsantrasyonunda düşüş bulunmuş ve bunun her iki hastalığında patogenezinde direkt olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir (1).

Yine IgA nefropatisi ve HSP'li hastalarda ANCA varlığı çalışılmış ve hem IgG hem de IgA yapısındaki ANCA'ya rastlanmamış ve patogeneizde rol oynamadığı sonucu varılmıştır (48).

Histokompatibilite antijeni HLA-BW₃₅'in insidansında artma ve herediter C₂ eksikliği gibi faktörler hassas bireylerde hastalığa predispozisyon yaratan faktörler olabileceği bildirilmiştir (58).

HSP'deki histopatolojik olayların temelinde, artmış IgA nedeniyle oluşan prostasiklin aktivitesindeki inhibisyon sonucu gelişen vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu yatmaktadır (5). HSP'de trombositlerde artış olduğu da bildirilmiştir. HSP'de trombosit agregasyonunu araştıran çalışmalarda % 76- % 85 oranlarında trombosit agregasyonunda artış saptanmıştır (80).

HSP'nin de içinde bulunduğu hastalık grubu olan LCV'ler bir çok kompleks olay sonucunda meydana gelmekte ve bu kompleks olayda henüz tam olarak aydınlığa kavuşmayan fakat vaskülitin patogeneğinde rolleri kabul edilen faktörler antikor ilişkili hücrel toksisite, monosit makrofaj sisteminin katılımı, ANCA ile endotel hücresinin adezyon molekülleri ve iltihabi mediatörleri üretim yeteneğidir. Bu alandaki çalışmalar hızlı bir şekilde ilerlemekte ve patogenetik mekanizmalar daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konmaktadır (86).



ŞEKİL 3. PALPE EDİLEBİLEN PURPURANIN PATOGENEZİ

PATOLOJİ:

HSP'deki patolojik lezyon deri, snovium, gastrointestinal sistem ve renal glomerüller gibi tüm etkilenen organlarda görülen lökositoklastik vaskülitir (12,67). Bu lezyonlar perivasküler transmural polimorf nükleer lökositler ve histiositler ile karakterizedir. Bazen eozinofiller ve değişik sayıda eritrositler de bulunabilir (78,93). En sık kapiller tutulum görülmekle birlikte küçük arteriol ve venüller de tutulabilir. Tutulan damarlara komşu bölgelerde dağınık şekilde artıklar, ödem ve kollajen fibrillerde şişme görülür (78). Santral sinir sistemi, akciğer, özofagus, mide, duodenum, jejunum, ileum, renal medulla, adrenal korteks, safra kesesi ve eklemlerdeki arteriol ve venüllerde de lezyonlar tespit edilmiştir (78,93). Deri ve glomerüllerdeki küçük damarlarda IgA ve C₃ depozitlerinin görülmesi karakteristiktir (6,67).

HSP'de temel böbrek patolojisi endotelial ve mezengial hücrelerde artma ile birlikte olan endokapiller proliferatif bir glomerülonefrittir (12). Glomerüller lezyonlar bir çok bakımdan IgA nefropatisine benzerler. En yaygın görülen lezyon hafif, fokal ve segmental mezengial proliferasyondur. Şiddetli vakalarda kresent oluşumu ile birlikte “rapidly progresif kresentik glomerulonefrit“e benzer diffüz proliferatif glomerülonefrit görülebilir (58). Glomerüllerdeki değişiklikler “mezengiopatik glomerulonefrit (GN)”, “fokal ve segmental GN”, “diffüz proliferatif endokapiller GN”, “endokapiller ve ekstrakapiller GN” şeklinde özetlenebilir (93). Floresan mikroskopta immünglobulin içeren depozitler görülür.

Asıl lokalizasyonu mezengium olan bu depozitlerde başta IgA olmak üzere IgG, fibrin, C₃ ve properdin saptanmıştır. Ancak çok şiddetli vakalarda periferik kapiller luplarda da görülebilir (12). C₄ ve C_{1q} gibi kompleman komponentlerinin boyanması ise genellikle yoktur. Çoğu vakada fibrinojen boyanması da vardır (58) Elektron mikroskopi genellikle mezengiumda elektron-dens depolanmayı gösterir. Ancak subendotel paramezengial ve subepitelyal depolanmalar da bildirilmiştir (12,58).

Derinin incelenmesinde IgA depozitleri hem lezyonlu hem de normal derideki damar duvarında gösterilmiştir (58).

Artrit simetrik veya asimetrik olabilir ve esas olarak büyük eklemler tutulur. Başlangıçta genellikle ağrılı olmasına rağmen daima rezidüel hasar bırakmadan kendiliğinden iyileşir (67).

Gastrointestinal sistemde submükozal hemoraji, ödem, intramural hemoraji saptanır (78). Barsak mükoza damarlarının vaskülitisi sonucunda oluşan iskemi ve nekroza bağlı olarak gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar (5). Gastrointestinal tutulum şiddetli olursa invaginasyon, ileus ve perforasyon görülebilir (5,67,78).

Skrotal tutulumu olan ve cerrahi müdahale yapılan hastalarda lokalize vaskülitinden testis içi kanamasına kadar değişen çeşitli patolojilerin geliştiği, sonuçta testiküler ağrı ve şişliğe neden olduğu görülmüştür (42).

KLİNİK BULGULAR:

HSP'de ateş, baş ağrısı, anoreksi gibi prodromal semptomları takiben akut başlayan karın ağrısı, artralji, deri döküntüleri ortaya çıkar (59). Tablo 3'de HSP'de görülen kardinal klinik bulgular özetlenmiştir (5).

Deri bulguları:

Deri lezyonları ataklar halinde görülür ve her zaman bir çeşitlilik mevcuttur (36). En sık görülen klinik bulgu olan nontrombositopenik palpabl purpura genellikle bütün hastalarda mevcut olup tanı için mutlak bulunması gereken bir bulgu olarak kabul edilmektedir (3,7,26,33). Bu lezyonlar genellikle alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerini ve gluteal bölgeyi tutar (3,6,12,26,32,67,74,78). En sık bacakların distal kısımlarının ekstansör yüzlerinde, kalçalarda, ayak bileği ve lateral malleol bölgesinde bulunur (5). Daha seyrek olarak el, kol, yüz, kulaklar ve gövdede de görülebilir (3,26,33). Oral mükoza lezyonları nadirdir (59). Döküntü vakaların % 100'ünde bulunmasına rağmen sadece % 50 vakada ilk bulgudur ve purpurik olması da şart değildir (73).

TABLO 3. HSP'DE GÖRÜLEN KARDİNAL KLİNİK BULGULAR

	Lezyonlar
	genellikle simetrik, eritematöz maküler olarak başlar (5). Pembe, yuvarlak papüller şeklinde olan lezyonlar bu dönemde üzerlerine basınca solabilirler. Kısa sürede kızarırlar ve 24 saat içinde düzleşerek purpurik karakter kazanırlar. Lezyonlar 3-4 gün içinde kaybolurken mor renk kahverengi-sarı renge dönüşür ve bu renk değişikliği 10-14 güne kadar sürebilir (74). Döküntüler 1-4 haftada solarak iyileşir. Bazı vakalarda bu lezyonlar aylar, hatta yıllar boyunca sebat edebilir (5). Bazı hastalarda purpura ile birlikte peteşi ve ekimozlar da görülebilir fakat yaygın değildir (74). Geniş ekimotik bölgelerde bazen

ülserasyonlar gelişebilir (12). Nadir olarak vezikül ve büle rastlanabilir. Olguların % 30'unda ürtikeryal belirtiler gözlenir (59). Bu lezyonlara ek olarak eritema multiforme ve eritema nodozumun değişik paternleri nadiren görülebilir (78).

Olguların % 25-30'unda subkutan ödem (anjionörotik ödem) görülür (59,67). Sıklıkla el ve ayakların dorsal yüzünde görülen bu gode bırakmayan ödem daha az sıklıkla alın, periorbital bölge, kafa derisi, perine, skrotum ve sırtta görülebilir (5,59,67,78). Belirgin ödem en sık iki yaşın altındaki infantlarda görülür ve sıklıkla ağrılıdır (67). Bu lezyon genellikle şiddetli böbrek tutulumu ile birlikte değildir ve proteinüriden bağımsız olarak meydana gelir (74).

Eklem bulguları:

Artralji ve/veya artrit HSP'de görülen bulgulardan biridir (5). Vakaların % 75 (67) ile % 80-90'ında (5) bulunur. Hastalığın başlangıcında veya hemen sonra ortaya çıkar (67). En sık dizler ve ayak bilekleri gibi büyük eklemleri tutmakla birlikte daha az sıklıkta el bilekleri, dirsekler ve parmakların küçük eklemleri de tutulabilir (3,6,12,58,67,74,78). Karakteristik bulgular genellikle eritem, ısı artışı veya efüzyon olmadan belirgin ağrı ve hareket kısıtlılığı ile birlikte periartiküler şişme ve hassasiyet şeklindedir (2,3,5,67,78).

Eklem tutulumu genellikle geçicidir ve gezici değildir, bir kaç gün-hafta içinde geçer (17,20,36,38) ancak hecmeler görülebilir (3,78). Antienflamatuar veya steroid grubu ilaçlara iyi cevap verir ve deforme bırakmadan iyileşir (5). Bazen artrit döküntü görülmesinden bir veya iki gün önce ortaya çıkarak hastalığın inisial belirtisi olabilir (6,12). Bu durum karakteristik döküntü ortaya çıkana kadar tanıda zorluklara neden olabilir (6).

Gastrointestinal bulgular:

Gastrointestinal bulgular hastaların % 70'inde görülür. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve kanlı gaita yapma sık görülen şikayetlerdir (4). Bunlar içinde karın ağrısı en sık rastlanan gastrointestinal semptomdur (76). Abdominal ağrı eklem ağrısı kadar sık olmasına rağmen genellikle bu iki bulgu bir arada bulunmazlar (74). Nadiren karın ağrısı HSP'nin diğer bulgularından önce görülebilir (12). Melena olguların yarısında, gaitada gizli kan % 25'inde, kusma ve hematemez % 5-15'inde, invaginasyon % 3-6'sında saptanmaktadır (74). Akalın ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 7'sinde invaginasyon gelişmiştir (2). Masif gastrointestinal kanama olguların % 5'inden azında tespit edilmiştir (12).

Gastrointestinal tutulum şiddetli olabilir ve bu hastalarda bağırsak duvarının vaskülitisi sonucu oluşan submükozal ve intramural hemoraji, ödem nadiren invaginasyon, ileus, gangren ve perforasyona neden olabilir (5,12). Bu komplikasyonlar en sık 4 yaşın üzerindeki hastalarda görülür (67). Ağır vakalarda deride görülen eritematöz lezyonların benzerlerinin özafagus, duodenum ve kolonda görüldüğü bildirilmiştir. HSP'ye bağlı alt gastrointestinal sistem tutulumunun bu ciddi komplikasyonları oldukça nadirdir, fakat hayatı tehdit edicidirler. Bu hastalarda acil kan transfüzyonu veya cerrahi müdahale gerektirebilecek derecede ciddi gastrointestinal sistem kanamaları olabilir ve böyle durumlarda akut apandisit, barsak perforasyonu, invaginasyon, yaygın barsak nekrozları bildirilmiştir (5).

Gastrointestinal sistem tutulumunun daha nadir görülen şekilleri akut hemorajik pankreatit, ülseratif kolit, steatore ve enteropatinin diğer formlarıdır (12). Barsaktan protein kaybına bağlı olarak hipoproteinemi olabileceği bildirilmiştir (45,75). HSP'de hipoproteinemi ve ödem renal tutulumla ilişkili olabileceği gibi şiddetli intestinal protein kaybına bağlı ödem de görülebilir ve fekal alfa-1-antitripsin ile bu durum belirlenebilir. Kortikosteroid tedavisi ile protein kaybettiren enteropatinin şiddeti azaltılabilir (75).

Allen ve arkadaşları (3) 131 HSP'li çocukta yaptıkları çalışmada olguların % 69'unda gastrointestinal belirti olduğunu bulmuşlar ve karın ağrılı 70 olgunun % 17.8'inde tek başına karın ağrısı, % 43.3'ünde karın ağrısı ve melena, % 16.7'sinde karın ağrısı ve gaitada gizli kan varken karın ağrısı olmayan 20 olgunun % 12.2'sinde melena, % 10'unda gaitada gizli kan saptamışlar ve % 6 olguda ise invaginasyon bildirmişlerdir. Winter ve arkadaşlarının çalışmasında (76) ise HSP tanısı ile izlenen 43 çocuğun tamamında karın ağrısı mevcut olup % 60'ında kusma, % 19'unda melena, % 7'sinde hematemez tespit edilmiştir. Hastaların % 75'inde döküntülerin başlamasından sonraki ilk 8 gün içinde, biri hariç tüm hastalarda ise 30. günde karın ağrısı görülmüştür. Karın ağrısı en sık olarak periumbilikal bölgede ve % 49'unda diffüz şekilde, diğer hastalarda ise eşit olarak dört abdominal kadranda ve epigastriumda lokalize ve olguların % 32'sinde sürekli iken % 60'ında intermittent karakter göstermiştir. Hemorajili hastalarda kanama kendiliğinden iyileşmiş ve hematokritte düşme saptanmamıştır. Olguların % 75'inde abdominal hassasiyet mevcutken sadece % 9'unda ribaund ve yaklaşık % 50'sinde ise gaitada gizli kan pozitif olarak tespit edilmiştir (76).

HSP'de üst gastrointestinal sistem tutulumu daha az görülür. Diffüz özofajit veya gastrit gelişerek bulantı, mide yanması ve epigastrik ağrı şikayetlerine neden olur. Bu durum peptik ülser ile karışabilir. Gastrik asit salgılanmasında artış olmadığı için bu bulgular antiasitlerle giderilemez (5). Van Wieringen ve arkadaşları (97) HSP'li üç yaşındaki bir erkek çocukta hastalığın ağır gidişi esnasında özefagusta stenoz saptamışlar ve bu konuda bildirilen ilk olgu olmuştur. Bu komplikasyonun üreter ve ileumde gelişen striktür ile ilişkili bir patogenezi olabilebileceği düşünülmüştür (97).

Abdominal şikayeti olan HSP'li çocuklardaki gastrointestinal anormalliklerin tanınmasında ultrason kullanılmaktadır ve bir çok çalışma ile de bu tutulumda yararlı bir tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir (9,12,17,39,46,69). Bağırsağın azalmış motilitesi ve dilate bağırsak segmentleri ultrason ile tanımlanabilir. Genellikle

invaginasyon baryumlu grafi ile ayırtedilebilir ve hastalığın gidişi sırasında erken uygulanırsa bu komplikasyonu iyileştirebilir (12).

Renal bulgular:

HSP'de semptomatik böbrek tutulumu yaygın değildir, ancak hastalar makroskopik hematüri ve akut böbrek yetmezliği ile karşımıza çıkabilir. HSP'de böbrek tutulumunun insidansı ve şiddeti değişkenlik gösterir. Renal tutulum oranı % 20-80 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (58). İdrar incelemesinde bir anormallik görülmeden minör fokal mesangial proliferasyon ile giden nefrit vakaları tarif edildiğinden gerçek insidansı her zaman belirlemek mümkün olmamaktadır (5). Belfast'da 155.000 çocukta yapılan çalışmada 270 HSP'li hastanın 55'inde başlangıçta nefrit bulguları saptanmıştır. Renal tutulumu olan hastaların % 10'undan azında hayatı tehdit edici bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir (12). Çocukluk çağı glomeruler nefropatilerinin % 15'ini HSP nefriti oluşturmaktadır (34).

HSP'de renal tutulumu ait semptomlar geniş bir spektrum gösterir. İzole mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri, orta derecede proteinüri ve daha az yaygın olarak da nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve rapidly progresif kresentik glomerulonefrite benzer bir tablo ile ortaya çıkan akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir (12,58). Başlangıçta hematüri, plazma kreatinin düzeyinin yükselmesi ve hipertansiyonla birlikte olabilir (akut nefritik sendrom). En sık karşılaşılan durum ise hem nefritik hem de nefrotik sendromun birlikte bulunduğu hematüri, hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile giden klinik tablodur (5).

Nefrit deri, eklem ve gastrointestinal tutulumla aynı zamanda veya onları takiben ortaya çıkabileceği gibi bazı vakalarda başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkan purpuradan aylar sonra da olabilir (58). Renal hastalık, abdominal ağrı gibi

nadiren purpuradan önce görülebilir (12). Renal tutulum genellikle deri ve eklem şikayetlerinin başlangıcından sonra saptanır (74). GİS tutulumu ve renal tutulum genellikle birlikte. Olguların % 3'ünde döküntüden önceki ayda renal tutulum görülebilir (55). Hastaların çoğunda purpuranın başlangıcından sonraki ilk bir ay içinde ciddi böbrek hastalığı görülür ve hastalığın gerçek yaygınlığının belirlenmesi açısından ilk üç ay en kritik dönemdir. Çok az hastada nefrit hastalığının geç dönemlerine kadar ortaya çıkmadan birkaç purpura atağından sonra gelişebilir (12).

HSP'li çok az sayıda vakada klinik ve immünopatojenik olarak erişkinlerdeki IgA nefropatisine (Berger hastalığına) benzer şekilde sadece böbrek tutulumu görülür ve bu nedenle HSP nefriti ile IgA nefropatisi arasındaki ilişki ve benzerlik üzerinde de durulmaktadır (12,61). Meadow ve arkadaşları tarafından (61) adenovirüs enfeksiyonu sonrası yedi yaşındaki ikizlerden birinde HSP gelişirken diğer kardeşte histopatolojik olarak Berger hastalığı gösterilmiş ve immunolojik çalışmalar ile aynı tetikleyici etkene karşı hangi nedenlerle farklı yanıt oluştuğu açıklanamayarak Berger hastalığının Henoch-Schönlein nefritinin bir varyantı olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.

Renal tutulumu olan tüm çocukların hepsinde hematüri mevcuttur. HSP nefritinde hematüri genellikle mikroskopiktir, ancak makroskopikte olabilir (mikroskopik/makroskopik=1.5/1.0). Hematüri hastaların üçte ikisinde proteinüri de saptanabilir (3,30,74). Sadece mikroskopik hematürisi olan çocuklarda böbrek biyopsisinde fokal lezyonlar görülür ve prognozu kötü değildir (74). Makroskopik hematürinin daha sık görüldüğüne dair yayınlar da vardır. Makroskopik hematüri birkaç hafta sürebildiği halde mikroskopik hematüri aylar hatta yıllar boyu bulunabilir. Hematüri, ekstrarenal bulguların tamamen iyileşmesinden sonra, sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunun araya girmesi ile tekrarlayabilir veya purpuranın relapslarına eşlik edebilir (5). Glomeruler lezyonların biyopsi bulguları minimal glomeruler lezyondan fokal, diffüz ve membranoproliferatif glomerulonefrite kadar değişebilmektedir (34,84).

Böbrek tutulumunu gözden kaçırmamak için her vakada başlangıçta ve kontrollerinde mutlaka idrar incelemesi yapılmalıdır. İdrar incelemesinde proteinüri görüldüğünde bu proteinürinin şiddeti, sabah idrarında protein/kreatinin oranı tayin edilerek ölçülmelidir. Genellikle mikroskopik hematürinin eşlik ettiği kalıcı, ağır proteinüri glomerulonefritin işaretidir. Masif proteinüri tipik nefrotik sendroma yol açabilir (5).

Çoğu olguda nefrit kendi kendini sınırlandırır ve vaskülit semptomlarının kaybolması ile birlikte 3-6 ayda iyileşir (5). Genellikle hafif seyretmesine rağmen böbrek tutulumunun önemi kronikleşme eğilimi göstermesi ve % 2- 15 oranında kronik böbrek yetmezliğine neden olmasıdır. Hastalığın akut döneminde şiddetli nefritik bulguları olanlar ve 12 yaşından büyüklerde kronikleşme riski daha yüksektir (3,23,26,40,79). Bu kronikleşme glomerüllerdeki kresent oluşumuna bağlı olarak gelişen değişik derecelerdeki kalıcı böbrek hasarı ile olmaktadır (5). Son dönem böbrek hastalığı karakteristik olarak erken dönemde gelişmekle birlikte bir kaç yıl sonra ortaya çıkmayabilir (12). Kronik nefrit HSP’de % 1-3 ölüm nedenidir (5).

Deri, eklem, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumları aynı anda olabileceği gibi, hastanın yaşı göz önüne alınarak “subsendromlar” oluşumuna eğilim vardır. İki yaş civarındaki çocuklarda daha çok ödem saptanıp ciddi gastrointestinal sistem ve böbrek komplikasyonları görülmezken, bu komplikasyonlar sıklıkla beş yaşın üstündeki çocuklarda görülür (74).

Allen ve arkadaşlarının çalışmasında (3) % 40.5 oranında renal tutulum saptanmış ve bu hastaların % 40’ında makroskopik, % 60’ında ise sadece mikroskopik hematüri gözlenmiş olup renal tutulumu olan olguların % 66’sında albuminüri, % 24.5’inde hipertansiyon, % 22.5’inde artmış kan nonproteinnitrojen düzeyi ve % 13’ünde oligüri tespit edilmiştir. Akalın ve arkadaşları (2) renal

tutulum oranını % 53 olarak buldukları HSP'li olgularının % 28'inde mikroskopik hematüri, % 64'ünde hematüri+proteinüri, % 7'sinde de nefrotik sendrom bildirmişlerdir.

Ekstrarenal genital bulgular ve skrotal tutulum:

Ekstrarenal genitoüriner bulgular üreteritis, kalsifiye üreter, mesane duvarında hematoma ve hemorajik spermatik kord şeklindedir. Genitoüriner sistem bulguları içinde değişik derecelerde spermatik kord ve testislerde şişlik ve ağrı da görülmektedir. Bunların hepsi genel olarak kendiliğinden iyileşir ve steroid tedavisine cevap verir (16). Üreteritis HSP'li bazı hastalarda bir komplikasyon olarak bildirilmiştir ve makroskopik hematüri ile üreterik stenoza neden olabilir (58). Hemorajik sistit ve üriner retansiyon görülen olgular bildirilmiştir (4). HSP'de görülebilen iki nadir komplikasyon olan intrinsik üreteral stenoz (hemorajik üreteritis) ile ekstremsel üreteral stenoz (retroperitoneal fibrozis) kompüterize tomografi ile ayırt edilebilir (85).

HSP'de skrotal tutulum ilk kez Allen ve arkadaşları tarafından 1960 yılında testiküler ve skrotal hemoraji şeklinde tanımlanmıştır (3). Skrotal tutulum HSP'li hastalarda % 2-38 arasında görülür (16). Testis tutulumu sonucunda skrotumda akut ağrılı şişme yanında bazen testis torsiyonu da meydana gelebilir (5). HSP'li olgularda skrotal tutulum gösteren çocukların büyük çoğunluğu okul öncesi yaştadır. Literatürde bazı yazarlar HSP'li hastaların bir kısmında ilk bulgunun skrotal tutulum olduğunu bildirmişlerdir (42). Clark ve arkadaşları (16) HSP'nin inisial semptomu olarak bir çocukta akut skrotal şişme tanımlamışlardır. Daha önce dört hastada HSP'nin ilk bulgusu olarak testiküler torsiyon bildirilmiştir (16).

İşlek ve arkadaşları (42) HSP'li 40 çocuk içinde yaşları 7-13 arasında değişen dokuzunda (% 22.5), hastalığın başlangıcından sonraki iki hafta içinde gelişen ve bir hafta içinde komplikasyonsuz olarak spontan iyileşen skrotal tutulum tespit

etmişlerdir. Tutulum dokuz hastanın yedisinde skrotumda şişlik, ödem ve döküntü şeklinde iken iki olguda bu semptomlara ağrı da eşlik etmiş ve hastaların hiç birinde testis torsiyonu saptanmamıştır. Caldamone ve arkadaşları (10) akut skrotal şişme saptanan 150 çocuğun 4'ünün etyolojisinin HSP olduğunu bildirmişlerdir.

Akut skrotal şişme, testis torsiyonu ekarte edilinceye kadar cerrahi veya ürolojik yönden acil bir klinik durum kabul edilir, çünkü testis torsiyonu tanısı konulduğunda testisleri kurtarabilmek için yalnızca 6-12 saatlik bir zaman periyodu vardır (42). HSP'de skrotal tutulum sintigrafik ve ultrasonografik yöntemlerle yaygın olarak incelenmiştir. Kolay uygulanabilen bu noninvaziv yöntemlerle skrotal tutulum, testis torsiyonu ve inkarsere herniden kolayca ayrılarak gereksiz cerrahi girişimler önlenbilir (10,42). _

Kardiyak tutulum:

Hemen hemen tüm organları tutabilen HSP'ye akut myokardit, tamponat, kalp yetmezliği ve disritmi gibi kalp tutulumu eşlik edebilir. Çocukluk çağında kalp tutulumu nadir olarak bildirilmiştir. Çeşitli araştırmacılar tarafından HSP'ye bağlı kardit ve kalp tutulumuna bağlı kalp yetmezliği geliştiği iddia edilmiş, ilk defa 1980'de digoksin ve diüretiklere cevap vermeyen kalp yetmezliği ve kardit ile seyreden 24 yaşındaki bir hastada yapılan endomiyokardial biyopsi materyalinde immünofloresan tekniği ile tedavi sonrasında kaybolan IgA ve C₃ granüllerinin birikimi gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda miyokardial enfarktüs oluşumu ve kardiyak tamponat saptanmıştır (50).

Allen ve arkadaşları (3) HSP'de myokartta hafif vasküler tutulumla bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve inkoplet sağ dal bloğu şeklinde EKG değişiklikleri tespit etmişlerdir. HSP'de Khosroshahi ve arkadaşları (58) HSP'li 55 hastadan altısında izole kardiyak disritmi (sinüzal bradikardi, sinüzal taşikardi, wandering pace,

prematür ventriküler vurum) tanımlamışlar ve katdiak tutulum izole disritmilerin olarak, sanıldığı kadar nadir olmadığı sonucuna varmışlardır.

Diğer sistem bulguları:

HSP’de pankreas, parotis, kas, santral sinir sistemi ve akciğerin etkilenmesiyle bu organlarda da lezyonlar oluştuğu bildirilmiştir. Yanlışlıkla Goodpasture sendromu tanısına yol açan hemoptiziye neden olabilir (58). HSP’de pulmoner hemoraji ile kendini gösteren akciğer tutulumu olan hastalar agresif ve suportif bakım ile yaşamaları sağlanabilir (66). Plevral efüzyon da bildirilmiştir (89). Konjüktival kanama gibi göz tutulumu nadiren görülebilir (3,12,78). Hastalığın akut döneminde hepatosplenomegali ve lenfadenopati olabilir (78). Masif yağ infiltrasyonu ile giden hepatomegali gelişebilir (3). Kas tutulumu nadir olarak bildirilmiştir (5). Kas içi kanama saptanabilir (3,78). Serum amilaz seviyesi yüksek ise pankreatik damarların tutulumuna bağlı olarak pankreatit meydana gelebileceği düşünülmektedir. Hastaların % 1-8’inde santral sinir sistemi tutulumu meydana gelmektedir (5). İzole santral sinir sistemi vaskülit ve subaraknoid kanama görülebilir (12). Konvülsiyon, koma, intrakranial kanama ve paraliziler gelişebilmektedir. Ayrıca periferik sinir tutulumu görülebilir (3,5,78). Guillian-Barre sendromu, rekürren epistaksis, parotitis (12) ve polikondritis bildirilmiştir (94).

HSP’li çocuklarda yapılan bazı çalışmaların sonucunda elde edilen klinik bulguların oranları Tablo 4’de gösterilmiştir (2,3,12,80).

LABORATUVAR BULGULARI:

HSP'nin tanısına yardımcı olacak spesifik bir laboratuvar testi yoktur (3, 12,78). Özellikle hemoglobin, hematokrit, kan nonprotein nitrojeni, idrara tetkikleri ve gaitada gizli kan aranması gibi bazı testler hastalığın takibinde kullanılabilir (3).

HSP'li olgularda hafif anemi ve lökositoz görülebilir (3,5). Gastrointestinal kanamanın süresine ve derecesine bağlı olarak değişik derecelerde anemi ortaya çıkabilir (3,79). Abdominal semptomları olan hastaların % 80'inde gis kanamasına bağlı normokromik anemi görülebilir (12). Allen ve arkadaşlarının çalışmasında (3) 131 hastanın 11'inde 10 gr/dl'nin altında hemoglobin değerleri saptanmış ve hepsinde de aneminin bağırsaktan kan kaybının delili olduğu bildirilmiştir.

Bazı olgularda sola kayma ile birlikte lökosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olup (12) 2/3 olguda $10.000-20.000/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Yine hastalarda hafif bir polimorfonükleer cevap yaygın olup olguların yarısında % 70'in üstünde band ve matür PNL saptanmıştır. Bu lökositler o an var olan veya son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon bulguları ile iyi koreledir (3). Hastalarda nadiren eozinofili de saptanabilir (79).

Trombosit sayısı normal veya artmıştır (12). Trombosit sayısında artış özellikle gastrointestinal kanamadan sonra saptanabilir (3). Trombosit fonksiyonları normaldir (79). HSP'de trombosit agregasyonunun hastaların % 85'inde arttığı bildirilmiş, Sipahi ve arkadaşlarının çalışmasında (80) 25 HSP'li çocukta başlangıçta yüksek olan trombosit agregasyonunun hastalığın seyri sırasında normale döndüğünü, trombosit agregasyonu hızı ile hastalığın klinik şekilleri ve laboratuvar bulguları arasında ilişki bulunmamıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) normal veya yüksek bulunabilir (2,3, 24,101). Farley ve arkadaşlarının (24) çalışmasında hastaların % 33'ünde ESH'yi 33 mm/saatin üzerinde ölçmüşlerdir . Allen ve arkadaşları (3) akut hastalık sırasında saatte 3-55 mm arasında değişen değerler tespit etmişler, olguların 3/4'ünde 20 mm/saatin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli yaş gruplarında (erişkin ve çocuk) 16 HSP'li hastanın tamamında ESH yüksek bulunmuştur (101). Akalın ve arkadaşlarının (2) 26 hastada yaptıkları araştırmada olguların % 65.3'ünde ESH düzeyi hastalığın birinci gününde 20 mm/saatin üzerinde bulunmuş ve ESH'nin hastalığın ağırlık derecesini ve aktivasyonlarını izlemede değeri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yabancı literatürde HSP'de C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Yurdumuzda yapılan iki çalışmada HSP'de CRP düzeyleri incelenmiştir (2,101). Zengin ve arkadaşlarının çalışmasında (101) % 18.7

oranında CRP pozitifliği bildirilmiştir. Hastaların% 53'ünde CRP yüksekliği saptayan Akalın ve arkadaşları (2) hastalığın ağırlık derecesinin saptanmasında, aktivasyonlarını izlemeye ve tanıda CRP düzeylerinin değer taşımadığı sonucuna varmışlardır.

HSP'de serum fibrinojen düzeyleri özellikle komplikasyonlu vakalarda yüksek olarak bildirilmiştir. Komlike olan ve olmayan purpuralarda fibrinojen değerleri açısından önemli fark saptanırken şiddetli ve hafif komplikasyonlar arasında fark saptanmamıştır (20). Fibrin yıkım ürünleri kan transfüzyonu sonrası ve üremi varlığında (89) veya bu etkenler olmadan da HSP'li hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (15).

HSP'li olgularda (anti-streptolizin-O) ASO, anti-DNaz B veya anti-NADaz titreleri hastaların 1/3'ünde artmış bulunmuş, ancak hem HSP'li hemde HSP nefritli hastalardaki bu değerler ile normal populasyondaki değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (7). Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların görülme oranı % 5-30 olarak bildirilmiştir (5). Allen ve arkadaşları (3) burun ve boğaz kültürlerinde olguların % 82'sinde üreme saptamışlar ve 112 kültür pozitifliği içinde sıklık sırasına göre S.aureus (48 olgu), β -hemolitik streptokok (21 olgu), pnömokok (18 olgu), H.influenzae (18 olgu) ve α -hemolitik streptokok (7 olgu) izole edilmiştir. ASO titresini olguların % 21'inde 500 ünitenin üzerinde bulunmuştur. Hem beta hemolitik streptokok enfeksiyonu insidansı hem de ASO titrelerinin yüksekliği renal tutulum olan ve olmayanlar arasında bir fark saptanmamıştır (3). Ayoub ve arkadaşları (7) HSP'li olguların yaklaşık yarısında boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok saptamışlar ve bunlarında yaklaşık % 60'ında ASO titrelerini 200 ünitenin üzerinde bulmuşlar, tüm hasta populasyonunun ise % 39'unda ASO yüksekliği tespit etmişlerdir. Hem tüm hasta popülasyonu hem de renal tutulumu olan hastalar için, hem ASO yüksekliği, hem de streptokokkal bir enfeksiyonun kanıtı için gerekli üç antikor titresinin en az ikisinin yüksekliği açısından kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Renal hastalığın klinik bulguları proliferatif değişikliklerin şiddeti ile sıklıkla direkt olarak korelasyon gösterir, fakat belirgin üriner belirtiler görülmeden de renal hastalık olabilir ve tek başına hematüri gibi minimal bir bulgu şiddetli bir glomerüler lezyonu göstermez (12). İdrar incelemesinde sadece mikroskopik hematüri görülebileceği gibi hematüri, proteinüri, granüler ve eritrosit silendirleri ile nefritik bir tablo da görülebilir (58).

Hastalarda bazen hipoalbuminemiye neden olabilecek derecede proteinüri görülebilir (12). Serum BUN ve kreatinin değerleri genellikle normal veya artmış olabilir. Bu düzey renal tutulumun derecesine bağlıdır (58). Bazen konsantrasyon kapasitesinde ve kreatinin klirensinde azalma görülebilir (12). BUN düzeyleri renal tutulumu olan hastaların tümünde normal düzeylerin üzerinde saptanabilir (3). Serum protein ve kolesterol seviyeleri normal veya nefrotik sendromdaki değerlerde görülebilir (58). Protein kaybettiren enteropati nedeni ile de hipoproteinemi görülebilir (63). Bu nedenle hipoalbuminemik ödemin etyolojisinde dikkatli olmak gerekir (5).

C₃, C₄ ve C_{1q} seviyeleri genellikle normaldir fakat akut hastalık sırasında çocukların yarısında alternatif kompleman yolu etkilenmesine bağlı aktive C₃ (C_{3a}) varlığı, total hemolitik kompleman (CH₅₀) ve properdin ile faktör B'nin serum konsantrasyonunda azalma görülebilir (12). Garcia-Fuentes ve arkadaşları (28) akut HSP'li hastaların % 39'unda CH₅₀ ve % 30'unda properdin seviyesinde azalma saptamışlar, C_{1q}, C₄ ve C₃ seviyelerinde ise değişiklik saptamamışlardır. HSP'yi takiben kronik nefritli 10 hastada ise C₄ ve properdin seviyelerinde düşüklük saptanan iki hariç diğerlerinde kompleman seviyeleri normal bulunmuştur. Bu bulgular HSP'de kompleman aktivasyonunun olduğunu göstermektedir. Akut fazdaki properdin düşüklüğü ise alternatif yol aktivasyonunun göstergesidir.

HSP'de antinükleer antikor (ANA) (12,58) ve romatoid faktör (RF)'ün (12) negatifli olduğu gibidirilmiştir. Bazı hastalarda IgA içeren kriyoglobülin, IgA romatoid faktör ve IgA içeren dolaşan immün kompleksler gösterilmiştir (12,58). Saulsbury (28) RF'in çeşitli izotiplerinin immünoregülatuar bozukluklar ve dolaşımda immünkompleks varlığı ile karakterize bazı hastalıklarda gösterilmesi ve HSP'inde bu hastalıklarla ortak klinik ve laboratuvar bulguları olması nedeniyle HSP'li çocuklarda RF'in çeşitli izotiplerini çalışmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hastaların hiçbirinde IgG ve IgM izotipinde RF saptanamazken % 54 olguda IgA-RF tespit edilmiş ve farkın istatistiksel olarak kontrol grubu ile anlamlı olduğunu bildirilmiştir. Hastalığın akut fazında IgA-RF konsantrasyonu en yüksek olmakla birlikte hastalığın şiddeti ve süresiyle arasında ilişki saptanmamıştır (28).

Hastalığın akut döneminde serum IgA ve IgM seviyeleri HSP'li olguların yaklaşık % 50'sinde yüksek bulunur (12). Fakat IgG seviyesi genellikle normaldir (58). Trygstad ve arkadaşlarının çalışmasında (89) HSP'li hastaların yarısında döküntünün başlangıcından sonraki ilk üç ay içinde serum IgA seviyelerinde önemli ölçüde yükseklik saptanmakla birlikte diğer immünglobulin seviyeleri normal bulunmuştur. Casanueva ve arkadaşları (11) aktif HSP'li hastarda kanda IgA üreten hücrelerde artış saptamışlardır.

Hemostaz testlerinde azalmış kapiller direnç tespit edilebilir. Turnike testi hastaların % 25'inde pozitifdir (3). Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), kanama ve pıhtılaşma zamanları normaldir (3,12,58). Bununla birlikte HSP'li olgularda faktör XIII (FXIII) aktivitesinde azalma tespit edilmiş ve bu azalmanın hastalığın akut döneminde özellikle gastrointestinal sistem tutulumunun şiddetiyle orantılı olduğu bildirilmiştir. Hastalığın iyileşmesi ile FXIII seviyesi artarak normale döner. Bu nedenle FXIII aktivitesi hastalığın takibinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilir (20,29,37,47,91). FXIII seviyelerinin % 50'nin altında olduğu hastalarda 48 saat içinde komplikasyonlar gözlenir ve normale dönmesi iyileşmeyi gösterir (20). İnflamatuar yanıt sırasında salınan proteazların FXIII'ü yıktığı ve dokularda fibrin depolanmasından ve

vaskülitte sorumlu olduğu düşünülmektedir (67). FXIII düzeyindeki azalma fibrin yıkım ürünlerindeki artışla berabe saptanmış ve FXIII'ün yarı ömrünü çok kısa bulunarak bu plazminin proteolitik etkisi ile açıklanmıştır (47). HSP'li hastalarda faktör VIII düzeyinde de azalma olduğu bildirilmiştir (55).

HSP'de myokartta hafif vasküler tutulumla bağlı elektrokardiogram (EKG) değişiklikleri görülebilir. Bu değişiklikler sol ventrikül hipertrofisi ve inkomplet sağ dal bloğu şeklinde olabilir (3). Yine HSP'li çocuklarda kardiyak tutulumla bağlı EKG'de sinüzal bradikardi, sinüzal taşikardi, wandering pace, prematür ventriküler vurum ve sinüzal bradikardi şeklinde izole kardiyak disritmi tanımlanmıştır (50).

TANI VE AYIRICI TANI:

HSP tanısının konulabilmesi için tüm hastalarda bulunan purpurik deri lezyonlarının görülmesi gerekir (3,78). HSP tanısı için purpura ve normal trombosit sayısı gereklidir. HSP'nin gösterilmesinde abdominal ağrı, renal hastalık veya artrit tanı için ek işaretlerdir (67). Tek semptom olduğunda ve multipl sistem tutulumu fark edilmediğinde tanıda karışıklık olabilir (78).

HSP'deki klinik bulguların patognomik olmaması nedeniyle tanı koymayı kolaylaştırmak ve hastalık tanımında birlik sağlamak amacıyla bazı sınıflandırma ve tanı kriterleri geliştirilmiştir. HSP'nin klasifikasyonu için "The American Collage of Rheumatology (ACR)" 1990 kriterlerini belirlemiştir (Tablo 5). Buna göre HSP'nin diğer vaskülitlerden ayırt edilmesinde tipik palpabl purpuranın görülmesi % 88.2 ile en duyarlı, bağırsak iskemisinin saptanması % 95.8 ile en özgün bulgu olarak tespit edilmiştir. Dört kriterden iki tanesinin varlığı ile % 87.1 duyarlı, % 87.7 özgül tanı konulabilmektedir (62).

Bir deri lezyonundan yapılan punch biyopsi ile IgA ve C3 depozitleri ile karakterize lökositoklastik bir vaskülitin gösterilmesi zor vakaların tanısında

yardım edebilir veya tanı doğrulanabilir (12,67). Dolaşımda IgA üreten B hücre seviyesinde bir artışın olması da tanıya yardımcı olur. Renal biyopsi sadece persistan veya major renal bulguları olan çocuklarda endikedir (12).

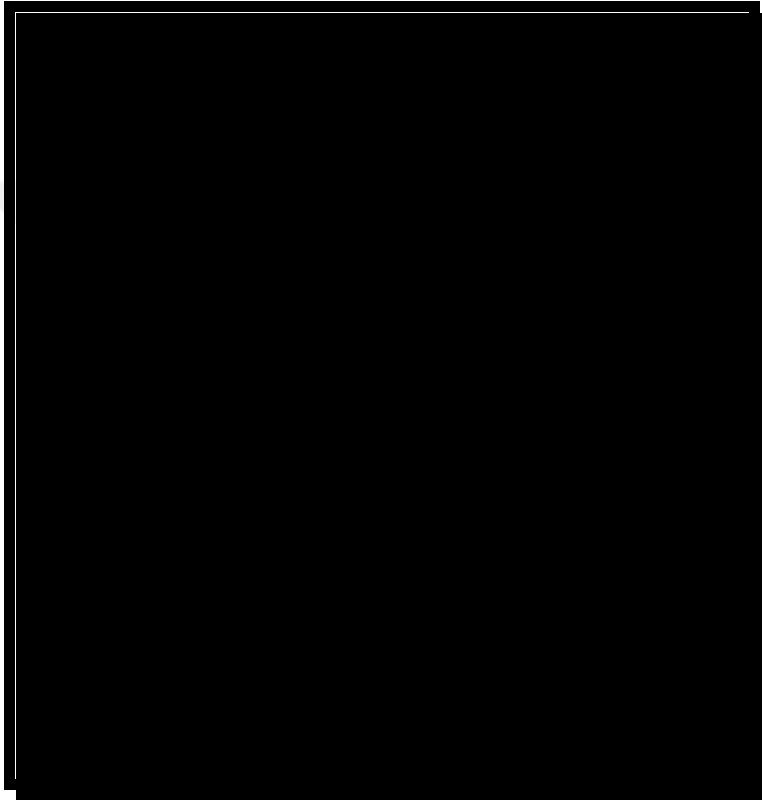
**TABLO 5. HSP’NİN KLASİFİKASYONU İÇİN ACR 1990
KRİTERLERİ**

HSP’nin klinikte karışabildiği hastalıklar Tablo 6’da gösterilmiştir. Hastalığın ayırıcı tanısı iyi yapılarak izlenmelidir (5,12,67).

Purpura bir hemorajik diatez nedenini veya septisemiye düşündürebilir. Ancak trombosit sayısı, pıhtılaşma testleri ve kültür ile bunların ayırıcı tanısının yapılması mümkündür (78). Nontrombositopenik (vasküler hastalıklara ikincil) purpura nedeni olabilecek bir çok hastalık ile HSP’nin ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 7) (90).

Abdominal ağrı, gastrointestinal sistem kanaması ve çocukların sık görülen akut cerrahi abdomen nedenleri ile ayırtedilmelidir (12,67). Hassas bir abdominal kitlenin palpasyonu invajinasyonu veya artmış bir serum amilaz seviyesi ile birlikte bir pankreatit şüphesinin göstergesi olarak bazı çocuklardagözlenebilir (12).

TABLO 6. HSP İLE KARIŞABİLEN HASTALIKLAR



Belirgin böbrek bulguları olanlarda akut glomerulonefrit düşünülebilir fakat HSP'nin diğer bulgularının ayırıcı tanısı gerekir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda akut HSP öyküsü araştırılmalıdır. Diğer romatolojik hastalıklardan ayırımı nadiren güçlük yaratır. Poliarteritis nodozada

periferik nörolojik değişiklikler ve kardiak bulgular daha siktir fakat HSP'den klinik olarak ayırımı bazen zor olabilir (78).

TEDAVİ:

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Nadiren de olsa spesifik bir allerjen saptanırsa hastalar bu antijenden uzak durmalıdır. Özellikle streptokokkal hastalık gibi bir enfeksiyonu takiben hastalık oluşmuşsa bu mikroorganizma elimine edilmeli ve rekürrens saptanırsa profilaksi yapılmalıdır (79). HSP'nin tedavisi, sürekli iyi bir

hidrasyon, beslenme, elektrolitlerin düzenlenmesi, asetaminofen gibi tek bir analjezik ile ağrı kontrolü, eğer gerekliyse hipertansiyonun kontrolü şeklinde destekleyicidir (12). Artrit, döküntü, ödem, ateş ve kırıklık durumunda semptomatik tedavi endikedir. Salisilitlar sıklıkla bu kendikendine düzelebilen şikayetleri azaltır (78).

Glukokortikoidler hernekadar dramatik olarak deri ve eklem bulgularını azaltmakta ise de genellikle hastalığın bu bulgularının tedavisinde gerekmez. Gastrointestinal tutulum ve kanama tedavisinde prednizon kullanımı yaygındır (12). Glukokortikoidler genel olarak sadece gastrointestinal kanamada endikedir (67). İntestinal hemoraji, obstrüksiyon, invaginasyon ve perforasyon akut dönemde hayatı tehdit edebilirler. Bu komplikasyonlar erken dönemde kortikosteroid kullanımı ile tedavi edilebilir ve 1-2 mg/kg/gün prednizon ile genellikle dramatik bir düzelme olur. Prednizonun bir haftalık bir tedaviden sonra 2-3 haftalık bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (12,67,76,78). Bununla birlikte son çalışmalarda prednizonun destek tedavisine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (örneğin nazogastrik beslenme, parenteral beslenme, antibiyotikler) (12). Karın ağrısı olan vakalar mutlaka invajinasyon açısından

TABLO 7. NONTROMBOSİTOPENİK PURPURA NEDENLERİ

--

izlenmelidir. Faktör XIII verilmesi özellikle gastrointestinal tutulumu olanlarda başarılı olabilir (5). Şiddetli abdominal semptomları olan hastalarda FXIII aktivitesinde azalma saptanırsa, yerine koyma tedavisi ile semptomların hızla düzeldiği ve konservatif tedaviye bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (91).

Akut renal yetmezlik akut glomerulonefrite benzer şekilde tedavi edilir (78). Şiddetli HSP nefriti için oral kortikosteroid, intravenöz bolus metilprednizolon, sitotoksik ilaçlar (azotiopirin, siklofosfamid), antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlar kullanılabilir. Böyle vakalarda plazmaferez denenebilir (5). Yeterli terapötik çalışmalar bildirilmemiş olmakla birlikte böbrek hastalığının tedavisinde muhtemelen glukokortikoidlerin rolü yoktur (12). Bazı kaynaklarda şiddetli renal hastalığın tedavisinde kortikosteroid, azotiopirin ve siklofosfamid gibi ilaçların kullanılabilmesi belirtilirken (6), bu ilaçların tedavide kullanımının deneysel aşamada olduğu (78) ve bu ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmaların olmadığı (12) bildirilmektedir. Yararlı olabileceğini bildiren kanıtlar da mevcut değildir (12). Prednizon hastalığın yaygınlığını değiştirmez, gidişini kısaltmaz ve böbrek tutulumunun sıklık ve gidişini de etkilemez. Nefritli çocuklarda erken dönemde uygulanan glukokortikoid tedavisinin etkinliğini doğrudan gösteren klinik çalışmalar yapılmamıştır (78). Renal transplantasyon, HSP'ye sekonder irreversible renal yetmezlikli bazı çocuklarda başarılı sonuçlar vermiştir, ancak nefrit tekrarlayabilir, fakat bu durum nadirdir (12,67). Renal tutulumu olan bütün hastalar idrar incelemesi normal oluncaya kadar takip edilmelidir (5).

Eklem tutulumu olan vakalarda non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar faydalıdır. Şiddetli kaşıntı olduğu zaman ve anjionörotik ödem geliştiği durumlarda antihistaminikler kullanılır (5). Santral sinir sistemi bulguları olan nadir hastalarda da kortikosteroid tedavisi endikedir (78).

Ağır HSP'li hastalarda yüksek doz immünglobulin kullanımı önerilmektedir (12). Heldrich ve arkadaşları (35) steroid tedavisine yanıt vermeyen şiddetli

abdominal ağrısı olan HSP'li bir çocukta intravenöz immünglobulin kullanımını takiben semptomların düzeldiğini saptamışlardır. FVIII düşüklüğü ile klinik semptomlar arasında korelasyon bulunduğu, FVIII tedavisi ile düzey normale geldiğinde klinik semptomların düzeldiği belirtilmiştir (55). Trombosit agregasyonundaki artışın trombositleri aktif hale getirerek damar geçirgenliğinde artışa neden olması ve prostoglandinlerin salınmasına yol açarak vasküler zedelenmeyi daha da artırması, HSP'de trombositleri aktive bir ajan bulunduğunu akla getirmekte ve trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçların hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği bildirilmektedir (80).

PROGNOZ:

HSP'nin prognozu genellikle iyidir ve kendiliğinden iyileşir (67). Vakaların yaklaşık yarısında hastalık relaps ve remisyonlarla gider. Özellikle döküntü ilk altı hafta içinde tekrarlama eğilimindedir. Eklem bulguları hiç bir sekel bırakmadan iyileşir. Benzer şekilde invaginasyon veya masif hemoraji hastalığın akut döneminde komplikasyon olarak görülmezse gastrointestinal bulgular da sıklıkla tamamen iyileşir. Bazı hastalarda sonradan ince bağırsakta daralma görülebilir (74). Akut dönemde hemoraji, invaginasyon ve bağırsak enfarktüsü gibi gastrointestinal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği veya santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle nadiren ölüm görülebilir (78). Prognoz hastalığın yaygınlığı ve çocuğun yaşına bağlıdır ve küçük çocuklarda prognoz daha iyidir. Morbidite ve mortalite sıklıkla gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumunun derecesi ile ilişkilidir (67). HSP'nin prognozunu belirleyen esas faktör başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesidir (5).

Seçilmiş hasta gruplarının izlenmesi, HSP nefritinin belirlendiği andaki ciddiyeti ile bunu izleyen gelişimi arasında korelasyon bulunduğunu göstermiştir (96). Hastalığın erken döneminde hastaneye yatırılan çocukların dikkatli izlemleri sonucunda böbrek hastalığının insidansinin yüksek olduğu bulunmuştur (67).

Başlangıçta böbrek tutulumu olan çocukların yaklaşık % 25'inde anormal idrar bulguları yıllarca kalabilir ve bu vakalarda kesin prognoz bilinmemektedir (78).

Proteinüri ile veya proteinüri olmadan görülen hematüri, vakaların çoğunda 3-6 ayda düzelir. Bazı çalışmalar şiddetli böbrek tutulumu olan hastaların % 5-15'inde kronik böbrek hastalığı geliştiğini göstermektedir. Bu hastalarda "son dönem böbrek yetmezliği (ESRD)" % 5'den az oranda görülmektedir (67). ESRD birkaç ay içinde gelişebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve kalıcı idrar bulguları çocuklara göre yetişkinlerde daha çok görülür (5).

Belirgin biçimde iyileşen bazı hastalarda yıllar sonra böbrek yetersizliği gelişebilir. Renal biyopside gözlemlenen ilk morfolojik değişikliklerin gelecekteki sonuçla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte böbrekteki patolojik değişiklikler ve klinik başlangıç, prognoza ilişkin kesin bir klavuz gösterge olmaktan uzak olup izlemenin sürdürüleceği en uygun zaman dilimi belirlenememiştir (96). Bununla birlikte HSP nefritli hastaların en az beş yıl izlenmesi gerektiğini bildiren çalışmalar vardır (18). Normalde birkaç ay içinde nefrit bulguları düzeldiği için böbrek biyopsisi gereksizdir. Fakat başlangıçta böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böyle vakalarda prognoz kötüdür. ESRD gelişenlerde renal transplantasyon düşünülebilir, fakat transplant böbrekte de rekürens olabileceği unutulmamalıdır (5).

White ve arkadaşları (96) HSP nefritli 78 hastayı uzun bir dönem izlemişler (ortalama 23.4 yıl), klinik belirtilerin ağırlığı ile başlangıçta yapılan renal biyopsi bulgularının sonuçla belirgin korelasyon gösterdiğini; ancak öngörü değerinin az olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bu çalışmada nefritik, nefrotik ya da nefritik/nefrotik sendromlu hastaların % 44'ünde başlangıçta hipertansiyon ya da böbrek işlevlerinde azalma görülürken hematüri (proteinürili ya da proteinürisiz) ile başvuruların % 82'sinde normal bulunmuştur. Hastaların 17'si klinik olarak kötüye

gitmiş, ancak bunların yedisi beş yıl içinde tamamen iyileşmiş ve 44 hastanın 16'sının gebeliği proteinüri ve/veya hipertansiyonla komplike olmuştur. Bu sonuçlar da çocukluk çağındaki HSP nefritinin, özellikle gebelikte olmak üzere, uzun dönem izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (96).

HSP'nin genellikle iyi seyir göstermesine rağmen, hastalara hastalığın semptomları ve tekrarlama olasılığı hakkında bilgi verilmelidir (5).



FIBRONEKTİN

Fibronektin (Fn) plazma ve vücut sıvılarında, hücre yüzeylerinde, bazal membranlarda ve ekstra sellüler matrikste yaygın bir şekilde bulunan büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (43,51,64,99). Bağ dokusu matriksinin major komponentlerinden birisidir. Normal dokularda yapılan immunofloresan çalışmalarda bir çok bazal membranda, düz kas hücreleri etrafında, çizgili kasların sarkolemmasında, karaciğer sinusoid duvarlarında, lenfatik stromada ve gevşek bağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (52). Çok çeşitli hücreler ve makromoleküller ile etkileşim içinde olduğundan temel maddenin ana komponenti olan fibronektin üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (43).

İlk kez 1948’de Morrison ve arkadaşları 0°C’de çöken ve fibrinojenden farklı olarak trombinle koagüle olmayan bir plazma fraksiyonu bulmuş ve “soğuk insolubl globulin” olarak adlandırmıştır (52). Ardından plazma dışında pek çok hücre sisteminde daha bulunmuştur (99). Edsal ve arkadaşları 1955’de bu globulinin modifiye bir fibrinojen dimeri olduğu sonucuna varmışlardır. Bundan kısa bir süre sonra 1957’de Smith ve Von Korff soğuk insolubl globulin özelliklerine benzer özelliklere sahip bir protein tanımlamışlardır. Mosesson ve arkadaşları 1968’de over karsinomu, rekürren tromboz ve kriofibrinojenemisi olan bir hastada fibrinojenden ayrı ve soğuk insolubl globulinin özelliklerine sahip ikinci bir protein bulmuş ve 1980’li yıllarda da proteinin normalde herkesde bulunan bir plazma proteini olduğu gösterilmiştir (52).

Değişik türlere ait fibronektinler ileri derecede korunmuş yapısal homoloji, immünolojik çarpaz reaktivite ve biyolojik aktivite paylaşırlar. Bu nedenle 1976’da ilk kez Kurusela ve arkadaşları tarafından tanımlanan glikoproteinlerin tüm formları için aynı tanım kullanılmaktadır (99). Fn adı 1976’da önerilmeden önce proteine benzer işlev ve özellikleri göz önüne alınarak “büyük eksternal transformasyon sensitif protein (LETS)”, “solubl fibroblast antijen (SF-antijen), hücre yüzey proteini (CSP)”, “hücre adhezyon faktörü CAF)”, “galaktoprotein a,Z”, “soğuk insolubl globulin (CIg)”, “opsonik protein”, “hücre-dağıtıcı faktör”, “anti-jelatin faktör” ve “opsonik α -2 yüzey bağlayıcı glikoprotein (α -2 SB glikoprotein)” gibi çeşitli adlar verilmiştir. Ancak proteinin fibril ve kollajen gibi fibröz proteinlere bağlanması göz önüne alınarak Fn adı (fibr=lif, nectere=bağlanmak) geniş kabul görmüştür (52,99).

Fn’in birbirleri ile yakın ilişkili iki çeşidi vardır (52,51,43,71). 1. Insolubl doku Fn’i (hücre yüzeyi Fn’i): Bağ dokusu matriksinin önemli bir komponentini oluşturur (51). Fibrositler, monositler, endotelial hücreler ve epitelial hücreler gibi çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Epitelial hücreler arasında belirli deneysel

koşullarda keratinositlerde de bulunmaktadır (43). 2. Solubl plazma Fn'i : Esas olarak hepatositlerde ve endotelial hücreler tarafından üretilir (43,99). Plazma, amniotik sıvı, seminal sıvı, eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur. Fn ayrıca aktif olarak büyüyen, farklılaşmamış hücre veya dokularda da bulunabilir (52).

Fn birbirine karboksil terminallerinde disülfid bağları ile bağlanmış, hemen hemen birbirinin eşi iki dimerden meydana gelmiştir. Fn çapı 2 nanometre, uzunluğu 120-160 nanometre olan ince, uzun ve esnek bir ip biçiminde, 440 kilodalton (kDa) ağırlığında bir β -globulindir (52,71). Her bir dimer veya alt grup 2.300 aminoasit (aa) ve % 5 oranında karbonhidrat içerir (71). Moleküldeki karbonhidrat ünitesinin proteinin biyolojik aktivitesi için gerekli olmadığı ancak molekülün proteolize karşı direncini artırdığı öne sürülmektedir (52).

Fn geni 2 q kromozomu üzerinde lokalizedir ve >40 ekson (proteini kodlayan nükleotid zinciri) ile pek çok intron (protein kodlamayan nükleotid zincirleridir ve mRNA işlem gördükçe uzaklaştırılırlar) içerir. Fn'in bilinen tüm varyantları bir tek Fn geni tarafından kodlanır ve alternatif mRNA tarafından fonksiyonel uçlar oluşturmak üzere eksonların birleştirilmesi sağlanır (71).

En önemli yapısal özelliği proteinin çoğunu oluşturan üç ayrı internal zincir homologunun (kısa aa zincirleri) bulundurmasıdır (Şekil 4). Birbirleriyle % 18-50 oranında benzerlik gösteren 41-52 aa uzunluğunda 12 adet tip I homologu, aa zincirinde % 50 oranında benzerlik gösteren 60 aa'den oluşan, kollajen bağlayıcı uca lokalize iki adet tip II homologu ve birbiriyle % 30 benzerlik gösteren 90 aa uzunluğunda 15-16 adet tip III homologlarını içermektedir (71).

Bağlanma noktaları görevi gören proteaza dirençli moleküler bölgeler içerir. Bağlanma noktaları arıcılığıyla kovalan çarpaz bağlar ile diğer makromoleküllere ve hücre membran reseptörlerine bağlanır. Fn'in iki zincirinin her biri spesifik

alanlar içerir ve kolajene, hücre yüzeylerine, fibrin veya fibrinojene bağlanmasını sağlar. Ayrıca glikozaminoglikanlar (heparan sülfat ve hyalüronik asit gibi) için de bağlanma noktalarına sahiptir. Heparan sülfat gibi glikozaminoglikanların in vivo olarak hücreler ile ekstrasellüler substrat arasındaki etkileşimi Fn yoluyla sağladıkları düşünülmektedir. Fn'in bazı bağlantıları disülfid bağları aracılığı ile her bir 220 kDa'luk zincirin primer yapısı içinde bulunan sülfidril gruplarına olur. Diğer çarpaz bağlanmalar koagülasyon faktörü XIII (fibrin stabilize edici faktör) yardımıyla olmaktadır (43).

Fn proteolitik ayrışma ile 8 globuler bağımsız zincire bölünebilir (Şekil 4). Amino-uç bölgesi (bölge 1, 27 kDa) S.aureus, aktin ve fibrin için kuvvetli bağlayıcı bölgeler içerir ve ayrıca heparin bağlayıcı aktivitesi bulunan bir bölgesi mevcuttur. Koagülasyon sisteminin (transglutaminaz) faktör XIIIa'sı ile etkileşim içine giren kısım bu kısımdır (71). Aslında Fn ile ekstrasellüler matriksin diğer molekülleri arasındaki etkileşimlerin çoğu faktör XIII tarafından stabilize edilebilir (43). Bir ektoenzim olan faktör XIIIa, Fn'i fibrinin α zincirlerine, S.aureus'a, asimetrik asetil kolin esteraza ve kollajenin α -1 zincirlerine çarpaz bağlar (71). Faktör XIII tarafından kollajen, fibrin veya Fn'in kendisine bağlanmış bir Fn molekülü hücresel adezyon, migrasyon veya proliferasyon açılarından daha stabil bir substrat haline gelir. Faktör XIII'ün herediter eksikliğinde defektif yara iyileşmesi görülür (43). Zincirin sonraki bölümü 45 kDa'luk kollajen bağlayıcı bölgedir (bölge 2) ve 4 tane tip I ile 2 tane tip II homolog bölge içermektedir. Bu segmentin jelatin, C1q ve Streptococcus pyogenes için bağlanma noktaları bulunur. Kollajen bağlayıcı bölgenin karboksi terminal bölgesinin hemen yanında



ŞEKİL 4. Fn'İN MOLEKÜLER YAPISININ ŞEMATİK GÖRÜNÜMÜ

DNA bağlayan bölge bulunur (bölge 4). Hücre bağlayıcı bölge (bölge 6) santral yerleşimlidir ve önemli bir hücre tanıyıcı fragman olan arginin-glisin-aspartik asit (RGD) içerir. RGD zinciri Fn dışında pek çok ekstrasellüle matriks glikoproteininde de bulunur (örneğin vitronektin/laminin) ve hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimlerini ilettiği düşünülmektedir. Bölge 6 Troponema pallidum'u da bağlamaktadır. Karboksi terminal ucunun yakınında bölge 7 bulunur ve kuvvetli

şekilde heparini bağlar. Karboksi terminal ucunda, başka bir fonksiyonel bölge olan bölge 8 bulunur ve fibrini bağlar. Ekstrasellüler matriksin diğer komponentlerine ve diğer çeşitli mikroorganizmalara Fn'in hangi bölgeler aracılığı ile bağlandığı henüz saptanmamıştır (71).

Fn işlevleri proteinin adeziv özellikleri ile ilişkilidir (51,52). Bazı biyolojik olaylarda önemli rol oynar. Koagülasyon, vasküler bütünlük, hücre farklılaşması, adezyon (hücre-hücre ve hücre-substrat adezyonu), hücre yapısının devamı, migrasyon, doku tamiri, opsonin fonksiyonu, fagositoz ve immün yanıt gibi değişik olaylarda fonksiyonel olarak yer aldığı gösterilmiştir (51,64,99). Yara iyileşmesinde, pıhtılaşmada, hasarlı dokunun, kompleman ile veya antikor ile kaplanmış bakteri, fungus gibi hücrelerin immünolojik klirensinde plazma Fn'i rol alırken, mikrovasküler bütünlük ve vasküler geçirgenliğin devamının sağlanmasında her iki tür Fn de anahtar rol oynar (71). Plazma Fn'i aktin, fibrin, kollajen, jelatin, heparin, DNA, bazı bakteriler (grup B streptokok, S.aureus dahil olmak üzere) ve hücre yüzey reseptörleri için özgül bağlanma bölgeleri içerir. Böylece bir opsonin olarak fagositik hücreler ve dolaşımdaki hedef partiküller arasında adezyonu sağlar, hücre hareketini düzenler, fibrin (ojen) veya kollajenin makrofajlara tutunmasını ve fibroblastlarca fibrin pıhtı retraksiyonunu sağlar. Bu işlevler cerrahi travmalar dahil olmak üzere tüm travmalara ve enfeksiyona karşı nonimmün konakçı savunma mekanizmasında önemli rol oynar (51,52).

İnsan çalışmalarında travma, yanık ve cerrahi girişim sonrasında plazma Fn konsantrasyonunda azalma ile birlikte opsonik eksiklik olduğunu desteklemektedir. Bu hastalara verilen Fn infüzyonu, opsonik eksikliği düzeltmekte, organ fonksiyonunu artırmakta ve septik durumu değiştirmektedir. Bu sonuçlar doku debrisinin ve mikroorganizmaların retikuloendotelial klirensinde Fn'in büyük rolü olduğunu desteklemektedir (99).

Fn'in çok çeşitli mikroorganizmalara bağlandığı kesin olmakla birlikte tek başına tam bir opsonin gibi görev yapmamaktadır. Fn S.aureus için kuvvetli bir bağlayıcı bölüm içermektedir (71). Fn stafilokoklara önemli ölçüde bağlanarak opsonize edilmemiş S.aureus ve S.epidermidis 'in fagositozunu artırmakta, ancak tek başına kullanıldığında E.coli ve grup B streptokoklara (GBS) karşı etkisiz bulunmuştur (99). P.aeruginosa ve K.pneumoniae gibi pek çok gram negatif mikroorganizma Fn'e bağlanmaz. Solubl Fn'in antikor kaplı GBS'ın erişkin nötrofilleri ve yenidoğan monositleri tarafından fagositozunun arttırıldığı gösterilmiştir. Fn'in fagositler ile opsonize olmuş antikorlar arasındaki etkileşimi arttırdığını ve Fn'in GBS'leri kaplamaktan çok direkt olarak fagosit hücreleri etkilediği öne sürülmüştür. Fn muhtemelen fagositozu indirekt olarak fagosit yüzeyindeki kompleman reseptörlerinin (C3b, C3bi, C1q) afinite, sayı ve dağılımını değiştirerek artırmaktadır (71). Sonuç olarak Fn sadece bazı tür mikroorganizmalara bağlanarak bakteri ile fagositlerin etkileşimini artırmakla kalmaz, aynı zamanda fagosit üzerinde antikor ve komplemana bağımlı fagositozu artırıcı etki yapar (99).

Fn ile fagositik hücreler arasında etkileşim, inflamatuvar yanıtın her döneminde mevcuttur (TABLO 8) (71). Mevcut çalışmalar nötrofil ve makrofajların fagosit adezyonu, kemotaksisi ve alımının arttırılması ile sonlanan fagosit fonksiyonunun artması şeklindeki işlevleri sağlayan spesifik Fn reseptörlerinin bulunduğunu göstermektedir. T ve B hücreleri de yüzeylerinde Fn reseptörleri bulundurlar ve bu yolla immün yanıt ve antikor üretimini artırırlar (99). İnflamasyon bölgesinden salınan Fn "inflamatuvar Fn"dir. İnflamatuvar bölgelerdeki nötrofillerde daha fazla miktarda Fn mRNA'sı bulunur ve bunlar artmış miktarda Fn sentez ederler. Tersine, matür insan granülositleri çok az Fn sentez ederler (71). Fn'in lökositlerin daha ileri derecede aktivasyonunu ne şekilde indüklediği henüz saptanmamıştır. Fn sadece fagositozu artırmaz aynı zamanda doku onarımını modüle eder. Fn doku debrisinin endotelial klirensini artırır; epitelial hücre, fibroblastlar ve makrofajların adezyon ve migrasyonunu hızlandırır. Ayrıca makrofajlarca IL1 sekresyonunun da artırır. Prostoglandin E üretimini indükler ve

nötrofil adezyonunu artırır. Fn fagositozu artırıp nötrofil ve makrofajlarca superoksid üretimini suprese ederek etraf dokuya zarar vermeden fagositik yanıtı artırabilir. Kan monositlerinin aktivasyonunun Fn tarafından arttırılması, monosit matürasyonunu ve fonksiyonunu modüle edebilir. Böylece Fn, optimal konak defansı ve dokulara zarar vermeden optimal doku onarımı ile sonuçlanan konak inflamatuvar yanıtının modülasyonunda anahtar rol oynar (99).

TABLO 8. Fn TARAFINDAN FAGOSİT FONKSİYONLARININ ARTIRILMASI

Fn hemostaz ve tromboz süreçlerinde de rol oynar. Koagülasyon sırasında Fn fibrin, kollojen ve aktive edilmiş trombositlere bağlanır (51,52). Fn trombositlerin α -granüllerine tutunur ve trombin ile aktivasyonu takiben salgılanarak onların membranlarına bağlanır. GP IIB-IIIa kompleksinin Fn için reseptör oluşturduğu düşünülmekteydi. Çünkü GP IIB-IIIa'ya karşı oluşan monoklonal antikolar Fn, vWF ile fibrinojenin trombositlere bağlanmasını inhibe etmekteydi. Fakat sonradan VLA-5 (α F β 1) olarak adlandırılan, Fn için daha spesifik bir trombosit reseptörü

tespit edildi ve trombosit membran glikoproteinleri Ic ve IIa ile ilişkili olduğu saptandı. Bu reseptörün Fn ile kaplanmış yüzeylere trombositlerin adezyonu için trombositlerin önceden aktivasyonuna gerek duyulmaz. Fn'in hücreye tutunan zinciri peptid IV üzerine lokalize olmuştur ve RGDS'yi içine alır. Sentetik peptidler, normal sıçan böbrek fibroblastlarının (NRK hücreleri) substrata tutunmasını ve Fn'in trombin tarafından aktive edilen trombositlere bağlanmasını inhibe ederler. Fn'e karşı oluşan poligonal antikolar insan umbilikal arterinde trombositlerin subendotele adezyonunu azaltırlar, diğer plazma proteinlerinde bulunmayan Fn epitopuna karşı monoklonal oluşan antikolar ise trombin veya iyonofor A23187 tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Diğer taraftan Fn normal insan trombositlerinin agregasyonuna aracılık edemez. Normal seviyelerde Fn anormal trombosit agregasyonunu ve adezyonunu afibrinojenemide ve von Willebrand hastalığında düzeltemez (68). İnvasküler koagülasyonu olan hastalarda Fn düzeyinin düşük olduğu saptanmış, ayrıca düşük Fn düzeyine düşük antitrombin III düzeyinin eşlik ettiği gösterilmiştir (51,52).

Sağlıklı erişkinlerde Fn'in plazma konsantrasyonu 300-400 µg/ml olarak saptanmıştır (71,99). Pıhtı oluşurken fibrine Fn bağlanması ve Fn'in hızlı tüketimi nedeniyle serum Fn düzeyi normal plazma konsantrasyonundan % 35-40 daha azdır (51,52). Erişkinler ile yenidoğan ve çocukluk yaş grubunda Fn konsantrasyonları arasında önemli fark olduğu saptanmış ancak genellikle gestasyon yaşı ile doğum ağırlığının bu konsantrasyonu çok fazla etkilemediği, sadece ileri derecede pretermelerde Fn seviyelerinin etkilendiği saptanmıştır (8,21,92,100). Terminde yenidoğanda Fn konsantrasyonu erişkin değerinin yarısı iken 28-32 haftalık prematüre bebeklerde erişkin değerinin ancak üçte biri kadardır (99).

Valletta ve arkadaşları (92) preterm ve term infantlarda Fn düzeylerini saptayarak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının etkisi değerlendirilmiş ve ayrıca sağlıklı çocuk popülasyonunda Fn değişikliklerini, yaş ile ilişkisini araştırmıştır (Tablo 9). Sağlıklı 76 yenidoğanın (45 term, 31 preterm) kordon kanında, 181

sağlıklı çocuk ve kontrol grubunu oluşturan 81 yetişkinde plazma Fn konsantrasyonlarını ölçmüştür. Yenidoğanda Fn seviyeleri erişkindekinin % 35'i kadar ve farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Term ile gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük preterm infantlarda plazma Fn seviyesi açısından değişiklik saptanmazken 30 haftadan küçük preterm infantlarda Fn seviyeleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Doğum ağırlığı ile açık bir ilişki saptanamamıştır. Çocuk popülasyonda, yaşamın ilk 6 ayında Fn seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmış ve değerlerin normal erişkin seviyesinin % 65'ine ulaştığı görülmüştür. Fn konsantrasyonu 1-3 yaş arasında Erişkin değerinin % 70'ine ulaşmış ve 15 yaşına kadar bir plato oluşturmuştur. Değişik grup çocuklar (1 ay-15 yaş) arasındaki istatistikler değişiklikler ihmal edilebilir ölçüde bulunmuş ancak tüm çocuk grubu ile erişkin popülasyonu arasında önemli ölçüde anlamlı fark saptanmıştır. Erişkin kadınlarda erkeklere göre Fn düzeyleri daha düşük bulunmuş fakat bu fark pediatrik popülasyonda saptanamamıştır (92).

Yoder ve arkadaşları (100) erişkin Fn konsantrasyonunu 341 ± 40 mg/l, sağlıklı term yenidoğanların konsantrasyonları ise erişkinlerin yaklaşık yarısı (216 ± 70 mg/l; fark anlamlı) olarak bulmuşlardır. Termde erkek ve kız infantlar arasında da fark saptanmadı. Gestasyonel yaşı 31 haftadan küçük sağlıklı yenidoğanlardaki Fn düzeyleri, termde infantlardan önemli ölçüde düşük bulundu. Plazma Fn konsantrasyonu ile gestasyonel yaş ve ağırlık arasında korelasyon saptanmadı. Prematüre erkek infantlardaki değer ile kızlar arasında önemli fark saptanmadı (100). Barnard ve arkadaşları (8) 18 term infantda Fn plazma değerlerini 22 erişkinine göre düşük ve 32-36 haftalık 15 preterm infantdaki değerler ile 18 term bebeğin değerleri arasındaki fark anlamsız bulunmuştur.

Ane sütü ve formüla ile beslenen infantlarda plazma Fn konsantrasyonları Friis ve arkadaşları (27) tarafından incelenmiş ve bu amaçla 2-5 günlük infantlarda plazma Fn konsantrasyonları incelenmiştir. Fn düzeyleri anne sütü ile beslenen infantlarda formüla ile beslenen infantlara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

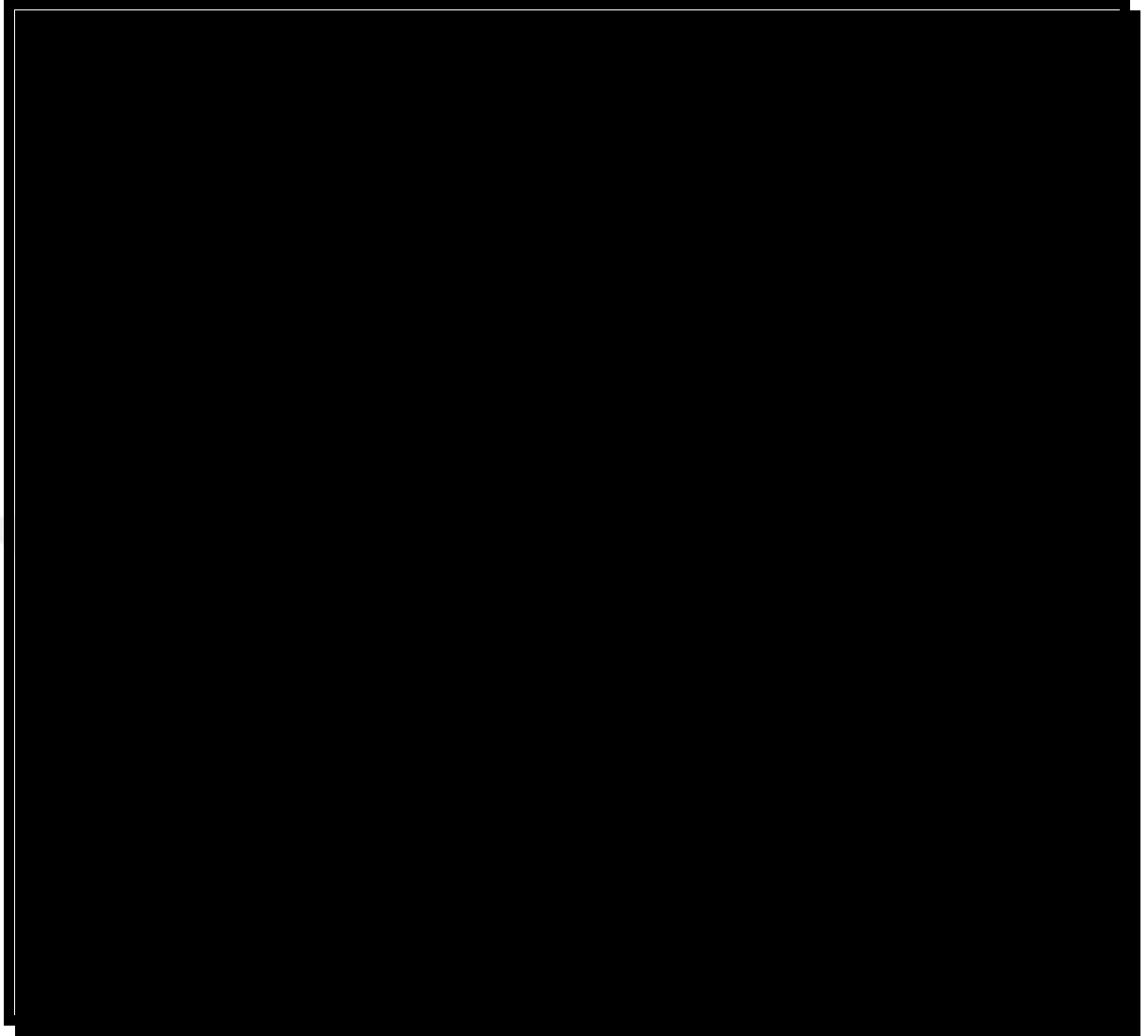
Klostrum örneklerinin beşinde Fn saptanmış ve anne sütünden izole edilen Fn'in pürifiye plazma Fn'ine benzer olması, Fn'in kolostrumdan değişmeden absorbe olması ya da kolostrumda plazma Fn konsantrasyonunu regüle eden faktör ya da faktörlerin bulunması olasılığını akla getirmektedir (27).

Yaş, cinsiyet, hastalık durumu gibi pek çok fizyolojik faktör Fn üretimini ve dağılımını etkileyebilmektedir. Bazı hastalıklar plazma, vücut sıvıları ve çeşitli dokularda Fn konsantrasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle Fn konsantrasyonu enfeksiyon hastalıklarının şiddeti ve gidişi hakkında hakkında ve bu enfeksiyonlara yatkınlık konusunda bir belirleyici olarak düşünülmektedir (99).

Deneysel travma ve sepsiste dolaşımdaki fibrinöz ve kollajenöz partiküllere bağlanmasının sonucunda Fn 1-6 saat içinde, travmanın şiddeti ile orantılı olarak hızlı bir düşüş göstermektedir. Bu akut düşme fazını, Fn'nin hem başta fibroblastlarda olmak üzere sentezinin uyarılması hem de dokulardan mobilizasyonu sonucunda 12-48 saat içinde hızlı bir normal veya normal üstü düzeylere çıkma fazı izlemektedir (52,52). Sepsis ve travmada plazmada Fn düzeyi değişikliklerini inceleyen klinik çalışmalarda da Fn düzeyinin ölen olgularda düşmeye devam ederken, yaşayanlarda yükseldiği bulunmuştur. Bu artış belki kısmen insolubl doku Fn'nin plazma Fn'ine dönüşerek mobilize olmasına, daha çok da Fn sentezinin prostaglandin ve lökotrienler, fibrinolitik süreç ve kompleman aktivasyonu ile uyarılmasına bağlıdır (52).

Fn bir "akut faz reaktanı" olarak kabul edilmekte ve travma, sepsis, cerrahi girişim sonrasında, açlık, yanık, dissemine intravasküler koagülasyon, şiddetli karaciğer hasarı ve endotoksemide plazma Fn düzeyinin düştüğü saptanmıştır (51,52,71,99). Ancak travmanın şiddetiyle serum düzeyi artış değil azalış gösterdiği için albumin gibi bir "negatif akut faz reaktanı" olarak adlandırılabilir

**TABLO 9. SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE
CİNSE VE YAŞA GÖRE Fn DEĞERLERİ**



(51,52). Enfeksiyon ve travmalarda plazma Fn düzeyi düşüşü hem patojen mikroorganizmalara hem de fibrinöz ve kollajenöz doku yıkım ürünlerine bağlanarak fagosit ve RES aktivitesi ile hızlı biçimde tüketilmesi nedeniyle ortaya çıkar (52).

RDS'li, perinatal asfiksili ve sepsisli yenidoğanlarda Fn değerlerinde bir azalma meydana gelir (99). Plazma Fn düzeyinin erişkinlere göre eksikliği, infantlardaki RES hipofonksiyonu ile ilişkilidir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyete neden olan bir faktör olabilir (100). Yenidoğan nötrofil ve makrofajlarının hücre yüzey Fn'i de azdır ve bu durum adezyon fonksiyonunda azalmaya neden olur (99). Perinatal asfiksi ve RDS plazma Fn konsantrasyonlarını

daha da azaltır. Bu azalma durumu bu hastalıklarda gözlenen kapiller permeabilite değişiklikleri ile ilişkili olabilir (100). Çeşitli kritik hastalıklarda plazma Fn konsantrasyonları sıklıkla düşük bulunmuş ve bunun bu tip hastalıklarda RES savunma potansiyelinin noninvaziv bir göstergesi olarak prognostik değeri olduğu ileri sürülmüştür (52).

Gerdes ve arkadaşları (31) yenidoğan sepsisinin başlangıcı ve gidişinde Fn'nin rolünü arştırmak amacı ile bakteriyel sepsisli 19 yenidoğanda seri olarak plazma Fn seviyelerini tespit etmişler ve septisemi gelişimi ile paralel olarak, çalışılan tüm infantlarda plazma Fn seviyesinde anlamlı bir düşme saptanmıştır. Fn seviyeleri prematüre yenidoğanlarda beş günde, terminde yenidoğanlarda ise 7-10 günde normal seviyelere ulaşmıştır. Fn eksikliği ve bunun sonucunda görülen RES bozukluğu, yenidoğanda bakteriyel enfeksiyonlara karşıkoyma ve ondan kurtulma yeteniğini azaltabilir ve plazma Fn seviyesinde akut bir düşmenin, yenidoğan sepsisi açısından değerli bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır (31). Koenig ve arkadaşları tarafından (53) sepsis şüpheli üç aydan küçük 100 infantta plazma Fn seviyeleri ve tam kan sayımları değerlendirilmiş ve kültür ile doğrulanmış bakteriyemi, menenjit veya idrar yolu enfeksiyonu olan 10 infantın yedisinde plazma Fn seviyeleri düşük bulunurken yüzeysel bir enfeksiyonu olan veya bakteriyel enfeksiyonu olmayan 90 infantın 12'sinde (% 13) düşük bulunmuştur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda Fn seviyesinde düşüklük ile birlikte lökositoz ve bandların oranında artış % 71 olarak saptanmıştır. Lökositlerin ve Fn seviyesinin ayrı ayrı veya birlikte normal olması ciddi bir bakteriyel enfeksiyonun olmadığını en az % 94 doğrulukla göstermiş ve sepsis şüphesi olan küçük infantlarda tam kan sayımının yanında plazma Fn seviyesinin tespiti, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi açısından yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (53).

Delpuech ve arkadaşları (21) 94 term ve 22 preterm yenidoğanda plazma Fn düzeylerini saptamışlardır. Bu çalışmada 116 yenidoğan dört gruba ayrılmış (sağlıklı term kontrol, sağlıklı pretem, hipotrofik term ve RDS ve sepsis de dahil olmak

üzere çeşitli hastalıkları olan hasta term yenidoğan); sadece preterm ve hasta yenidoğanlarda Fn konsantrasyonları kontrol grubundan önemli ölçüde düşük bulunmuştur (21). Terimde asfiksili yenidoğanlar ile gestasyonel yaşına göre küçük yenidoğanlarda plazma Fn değerleri, sağlıklı terimde yenidoğandan önemli derecede düşük bulunmuştur. Asfiksili prematüreldeki değerler aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubunda infantlardan önemli ölçüde düşük bulunmuş ve RDS'li prematüre infantlarda aynı yaş ve ağırlıktaki sağlıklı infantlara göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (100).

Akut menenjitli hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) Fn düzeyi ölçümlerinde bakteriyel menenjitli hastalarda bu düzey önemli ölçüde artarken viral menenjitlerde azalma saptanmış ve bu iki menenjit türünün ayırıcı tanısında Fn ölçümünün yararlı bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (88).

Şiddetli malnütrisyonlu çocuklar kwashiorkor ve/veya marasmusun destek tedavisinde etkinliğinin gösterilmesi amacı ile Fn ile tedavi edilmiş ve Fn seviyeleri ile birlikte albumin, transferrin, prealbumin ve α -2-makroglobulin seviyeleri her Fn dozundan önce ve daha sonra da beş kez tespit edilmiştir. Aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre hastalarda bu beş protein seviyesi de anlamlı bir şekilde düşükm bulunmuş ve tedavi gören infantların % 87'si tedavi ve gözlem sonuna kadar yaşamış, kontrol grubunun ise % 56'sı yaşamıştır. Bu bulgular intravenöz Fn kullanımının şiddetli malnütrisyon tedavisinde yardımcı olduğunu desteklemektedir (77).

HSP ile birlikte “dolaşan immün kompleks ilişkili vaskülitler” sınıfında yer alan bir hastalık olan romatoid vaskülit (87)'li bir hastanın serumunda IgA ve C3 ile birlikte Fn kompleksi saptanmış ve Fn'in immün immün komplekslerin tamamlayıcı bir komponenti olduğu sonucuna varılmıştır (38). IgA ve HSP nefritli çocukların serumlarında IgA-Fn agregatları saptanmış ve bunun her iki hastalıda da yararlı bir serolojik gösterge olduğu bildirilmiştir (13,44). Sistemik lupus eritematozus ve

romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıkları, vaskülitlerin sınıflamasında “kollajen doku hastalıklarına eşlik eden vaskülitler” grubunda yer almaktadır (87). Bu hastalık grubu ile yapılan çalışmalarda plazma Fn seviyeleri farklı olarak artmış, azalmış ya da normal olarak bulunmuştur (14,65,83). Araştırmalarımızda yerli ve yabancı literatürde HSP’li hastalarda Fn düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bir akut faz reaktanı olarak nonspesifik olması nedeniyle plazma Fn düzeyinin hiç bir patoloji için tanı değeri taşımayacağı düşünülmüştür (52). Fn’e diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak verilen önem büyük ölçüde bir opsonin olarak üstlendiği rolle ilişkilidir (51). Plazma Fn düzeyi düşüklüğünün fagosit aktivitesi ve RES işlevlerinde azalmayla paralel olduğu gösterilmiştir (51,52). Fn düzeyinin RES savunma potansiyelinin noninvaziv bir göstergesi olarak prognostik değeri olduğu ileri sürülmüştür (51). Fn konakçı savunma mekanizmasının değeri gün geçtikçe daha iyi anlaşılan çok önemli bir ögesidir. Öyle ki, Fn düşüşünün sepsisin sonucu değil nedeni olabileceği, hatta sepsis tedavisinde Fn’den zengin kriopresipitat kullanımı ile mortalitenin azaltılabileceği öne sürülmüştür (52).

Fn’in değişik fizyopatolojik süreçlerdeki işlevlerinin tam olarak anlaşılması için yeni araştırmalara gerek vardır. Ancak çeşitli patolojik süreçlerde Fn yanıtını araştıran çalışmalarda Fn’in konakçı savunma mekanizması işlevlerinin önemli bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Bugün için pahalı bir yöntem olmakla birlikte Fn düzeyi ölçümünün yakın bir gelecekte klinik uygulamada, özellikle kritik hastalıkların takibi ve prognoz tayininde önemli bir laboratuvar rutini olarak yerini alacağı sonucuna varılmıştır (52).

MATERYAL ve METOD

ÇALIŞMA GRUBU:

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde 1 Aralık 1994 - 1 Mart 1996 tarihleri arasında HSP tanısı olarak izlenen 30 hasta çocuk ile kontrol grubunu olarak çeşitli nedenlerle hastanemiz polikliniklerine başvuran, herhangi bir hastalığı olmayan ve başka nedenlerle kan alınan sağlıklı 20 çocuk ailelerinin izni alınarak çalışmaya alınmıştır. HSP’li olguların ve kontrol grubunu oluşturan çocukların genel özellikleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

HSP tanısı tipik klinik bulgular ve deri biyopsisinde histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile konuldu. “The American Collage of Rheumatology” tarafından 1990 yılında belirlenen kriterler (16) tanı esnasında hastalarda belirlenip not edildi.

Tüm HSP’li olgularda başvuru gününde deri tutulumu olarak palpabl purpura, purpuranın yaygınlık derecesi, bül, lokal ödem, eklem tutulumu (artrit/artralji), böbrek tutulumu (hematüri, proteinüri, hematüri+proteinüri, nefrotik

sendrom), hipertansiyon, gastrointestinal tutulum (karın ağrısı-hafif/şiddetli, gaitada gizli kan, melena, invaginasyon), myalji, skrotal tutulum ve diğer organ tutulumları olup olmaması yönünden bir değerlendirme yapıldı.

**TABLO 10. HSP'Lİ OLGULARIN VE KONTROL GRUBUNUN GENEL
ÖZELLİKLERİ**



Etyolojide rol oynayabilecek geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları, böcek ısırması, aşılama, soğuğa maruz kalma, Ailevi Akdeniz Ateşi gibi etkenler varlığı hastaların hepsinde incelendi.

Başvuru gününde tam kan sayımı, ESH, CRP, kan biyokimyası (total protein, albumin, üre, kreatinin ve gerekli olan durumlarda diğer parametreler), ASO titresi, boğaz kültürü, C₃, RF, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT, PTT için kan örnekleri alındı. Ayrıca her hastada tam idrar tetkiki, proteinüri saptanan hastalarda 24 saatlik idrarda total protein , boğaz kültürü, dışkıda benzidin testi (D.B.T.) yapıldı. Bu incelemeler ile birlikte tüm HSP'li olgulardan ve kontrol grubundan Fn tayini için de kan örnekleri alındı. Laboratuvar incelemelerinin sonuçlarını değerlendirirken aşağıdaki normal referans değerler (hasta popülasyonumuzun yaş gruplarına uygun olan değerler) esas alınmıştır:

*Hemoglobin: 11-13.5 g/dl (2-6 yaş)
 11.5-15.5 g/dl (6-12 yaş)
 13-16 g/dl (erkek), 12-16 g/dl (kız) (12-18 yaş)*

*Hematokrit: % 34-40 (2-6 yaş)
 % 35-45 (6-12 yaş)
 % 37-49 (erkek), % 36-46 (kız) (12-18 yaş)*

*Lökosit: 6.000-17.500/mm³ (1-3 yaş)
 5.500-15.500/mm³ (4-7 yaş)
 4.500-13.500/mm³ (8-13 yaş)
 4.500-11.000/mm³ (> 13 yaş)*

Trombosit: 150.000-400.000/mm³

ESR: 0-10 mm/saat (Westergren)

*ASO: ≤ 166 Todd ünitesi
 170-330 Todd ünitesi (okul çağındaki çocuklarda)*

CRP: "Sayısal olarak ölçülememiştir"

RF: (-)

*C3: 77-195 mg/dl (1-10 yaş)
 83-177 mg/dl (> 10 yaş)*

*IgA: 14-159 mg/dl (2-5 yaş)
 33-236 mg/dl (6-10 yaş)*

70-312 mg/dl (> 10 yaş)
 Kanama zamanı: 2-7 dakika (Ivy yöntemi)
 Pıhtılaşma zamanı: 5-8 dakika
 PT: 11-15 saniye
 PTT: 25-35 sn
 D.B.T.: (-)
 Kan biyokimyası:
 total protein: 6.1 -7.9 g/dl (1-7 yaş)
 6.4-8.1 g/dl (8-12 yaş)
 6.6-8.2 g/dl (13-19 yaş)
 albumin: 3.9-5 g/dl (< 5 yaş)
 4.0-5.3 g/dl (5-19 yaş)
 üre azotu: 5-18 mg/dl
 kreatinin: 0.3-0.7 mg/dl (çocuk)
 0.5-1.0 mg/dl (adolesan)
 İdrar sedimenti:
 lökosit: 0-2/ her büyük büyütmeye (hbb)
 eritrosit: 0-3/hbb (erkek), 0-5 hbb (kız)
 epitel: bir kaç tane

Klinik tablonun ağırlığını sayısal olarak değerlendirmek amacı ile Akalın ve arkadaşlarının (2) geliştirdiği skor sistemi, parametre sayısı artırılıp puan sistemi tekrar düzenlenerek ve tarafımızdan modifiye edilerek çalışmamızda kullanıldı. Bu skora sistemi çeşitli sistem tutulumlarına bağlı oluşan her klinik bulguya belli puanlar verilmesi esasına dayanmakta olup, puanlama esasları saptanırken daha sık görülen ve genel durumu bozmayan semptom ve bulgulara daha düşük puan, daha nadir görülen ve hastanın genel durumunu daha çok etkileyen bulgulara daha yüksek puan verilmiştir. Tablo 11’de bu klinik skor sistemi görülmektedir.

Fn İÇİN KAN ALINIŞI VE PLAZMANIN SAKLANMASI:

Tüm HSP’li hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan büyük bir periferik venden steril koşullarda Fn tayini için 2 ml venöz kan alındı . Bir tüpe 0.2 ml % 3.8’lik sodyum sitrat üzerine 1.8 ml venöz kan eklenerek oluşturulan örnekler 10 dakika 3.000 devir/dakika hızda santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıldı. Ayrılan tüm plazma örnekleri bekletilmeden derin dondurucuya koyularak ölçüm yapıncaya kadar - 20 ° C’de saklandı.

Fn ÖLÇÜMÜ:

Plazma örnekleri 15 dakika oda ısısında eritildikten sonra 10 dakika 37°C'de tutuldu. Fn düzeyleri Behring Nor-Partigen Fn kiti kullanılarak radyal immündefüzyon tekniği ile kantitatif olarak ölçüldü.

Bileşimi: Nor-partigen immündefüzyon plakları, bir agar jel tabakası içinde Fn'e karşı spesifik anti serum içerir. Antiserum immünize tavşanlardan, koyunlardan,

TABLO 7. HSP'Lİ OLGULARDA KLİNİK TABLONUN AĞIRLIĞINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN SKOR SİSTEMİ.

atlardan elde edilmiştir. Koruyucu olarak azid (maksimum 1gr/l) ve sodyum p-etil-civa-merkpto-benzen-sülfonat (maksimum kullanılmıştır.

Saklama ve koruma: Plaklar +2-+8 °C'de saklanmış ve son kullanma tarihinden önce çalışılmıştır. Donma ısısının altındaki ısılarla maruz bırakılmamıştır. Kısmen kullanılmış bir plak sıkıca kapatılarak +2-+8 derecede saklanarak iki haftalık süre geçirilmeden tekrar kullanılmıştır.____

Metod:

Prensip: Tek radyal immüno-difüzyon.

Plağın hazırlanması: Alüminyum koruyucu açılarak ve plastik kap çıkarıldı. Açılan plağın beş dakika kadar oda ısısında bırakılarak içeri sızan suyun buharlaşması sağlandı.

Örnek materyaller: Plazma kullanıldı. F_n tespitinde örnekler sitratlı plazma olarak hazırlandı.

Tespit edilecek protein konsantrasyonu Partigen immüno-difüzyon plağı yönteminin sınırları içinde idi.

Plakların doldurulması: Kuyulardan 1-3'ü, herbiri 20 µl (0.02 ml) uygun standart dilüsyonda üç ayrı konsantrasyonda doldurdu. Örneğin hacmi de 20 µl idi. Kesin hacmin ölçülmesi için standart bir mikropipet kullanıldı. Plağın kalan kuyularına test edilecek örnekler koyuldu.

Bu işlemden sonra plaklar 10-20 dakika açık bırakılıp ardından plastik kapak ile kapatılarak oda ısısında bırakıldı. Plaklar doldurulurken agar-jel tabakaya zarar vermemeye özen gösterildi.

Değerlendirme:

a) Prensip olarak çökeltilerin çapları 2-3 günlük bir difüzyon zamanından sonra 0.1-0.2 mm'lik bir doğruluk ile okunabilmektedir. Sonuçların okunması için uygun bir ölçüm aleti kullanıldı (büyüteç). Koyu bir zemin üzerinde ışık yandan gelecek şekilde idi.

b) Konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak standart dilüsyonlar şeklinde elde edilen çökeltilerin çapları, linear bir grafik kağıdına yerleştirdi (absis: mg/dl veya IU/ml cinsinden antijen konsantrasyonu; ordinat: mm² olarak halka çaplarının kareleri). Her üç protein konsantrasyonu için de difüzyonun son noktasına

ulaşıldığında elde edilen grafik, normalde ordinatı 20 ± 4.5 mm² değerinde kesen düz bir çizgi şeklinde idi. Örneklerde tespit edilecek protein konsantrasyonu bu düz çizgi üzerinden direkt olarak okundu.

Ölçüm aralığı: Ölçüm aralığı, standart koşullar altında çökelti çaplarının 5 mm ve 10 mm sınır değerlerinin optimal, kolay okunabilir değerleri için hesaplandı.

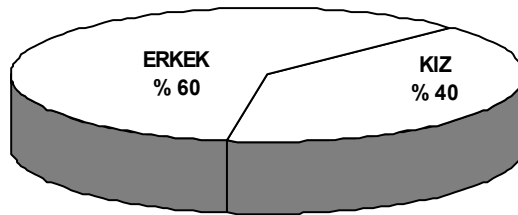
<u>Ölçüm aralığı</u>		<u>Referans preparatın dilüsyonu</u>		
mg/dl	mg/l	Protein	Standart	Serum
2.5...40	25...400	1:4	1:2	1:1

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:

Çalışmamızda HSP'li olgular ile kontrol grubu plazma Fn değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu iki grup arasındaki anlamlılığı araştırmak için student-t testi kullanıldı. Ayrıca klinik skorlama sistemi kullanılarak her hastadan elde edilen sayısal değerler ile bu hastaların plazma Fn değerleri arasındaki korelasyon incelenerek klinik tablonun ağırlığı ile plazma Fn değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Korelasyon katsayısının hesaplanması için standart varyans analizi yöntemi uygulandı. Tüm matematiksel ve istatistiksel işlemlerde standart bir bilgisayar programı olan "Microsoft Excel 5.0 ©" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan HSP'li olguların 12'si kız (% 40), 18'i erkek (% 60) idi (Şekil 5). Erkek/kız oranı 3/2 olarak saptandı. Yaşları 4-14 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 8.6 ± 2.5 idi. Kontrol grubunu oluşturan 14 çocuğun 8'i kız (% 52), 7'si erkek (% 48) ve yaşları 2-12 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalamaları ise 7.2 ± 2.2 idi.



ŞEKİL 5. HSP'Lİ OLGULARIN CİNSİYET DAĞILIMI

HSP'li olgularda etyolojide rol oynayabilecek faktörler araştırıldığında hastaların 14'ünde (% 46) hastalık tablosu ortaya çıkmadan 1-3 hafta öncesine dayanan bir üst solunum yolu enfeksiyonu anamnezi saptandı. Bir olgunun 20 gün önce bir köpek tarafından ısırıldığı ve ısırılmayı takiben 3 doz kuduz aşısı olduğu öğrenildi. Etyolojide suçlanan diğer nedenler ise tespit edilmedi. Hastaları tümünde döküntüler spontan olarak iyileşti.

Hastaların tamamında (% 100) palpabl purpura tarzında deri döküntüsü mevcuttu. Olguların 27'sinde (% 89) ilk belirti, 3'ünde ise (% 11) ikinci belirti olarak ortaya çıktı. Purpurik döküntünün alt ekstremitte ve gluteal bölgede lokalizasyonu olguların 25'inde (% 82) görülürken 5'inde (% 15) yaygın olarak bu lokalizasyon dışında da yerleştiği (üst ekstremitte, gövde, yüz gibi) saptandı. Bir olguda yaygın purpuraya ek olarak bül oluşumu (ayak bileğinde) gözlemlendi.

Lokal deri altı ödemi hastaların 13'ünde (% 43) saptandı. Ödem lokalizasyonu 13 olgunun 11'inde (% 84) ayak sırtında, birinde (% 8) ayak bileğinde ve diğer bir olguda ise (% 8) ayak ve el bileğinde idi. Ödemli tüm olgular iki yaşından büyüktü. Nefrotik sendromlu olgu dışında diğer ödemli olgularda hipoalbuminemi, proteinüri saptanmadı ve tümü kendiliğinden düzeldi.

Artrit/artralji şeklindeki eklem tutulumu hastaların 19'unda (% 63) tespit edildi ve bulgular içinde üçüncü sırayı aldı. Bunların 13'ünde (% 68) sadece ayak bileğinde (ab), birinde (% 5) sadece dizde (d), ikisinde (% 10) diz+ayak bileğinde (d+ab), birinde (% 5) diz+ayak bileği+el bileğinde (d+ab+eb), birinde (% 5) diz+el bileği+omuzda (d+eb+o) ve bir olguda da (% 5) dirsek+el bileğinde (ds+eb) lokalize idi. Olguların ikisinde (% 6) başlangıç bulgusu olarak eklem tutulumu ortaya çıktı. Artrit bulguları tüm hastalarda şişlik şeklinde olup efüzyon, lokal ısı artışı, kızarıklık hiç birinde rastlanmadı. Eklem bulguları gezici karakterde olmayıp hecme

görülmedi. Şiddetli ağrısı olan 6 olgu (% 30) dışında diğer olgularda nonsteroidal-antienflamatuar ilaç kullanılmamış ve tüm eklem tutulumu olan hastaların şikayetleri tamamen katbolmuştur.

Böbrek tutulumu saptanan 13 (% 43) HSP'li olgunun 9'unda tutulum (% 69) sadece hematüri, ikisinde sadece proteinüri (% 15), birinde hematüri+proteinüri (% 8) ve yine bir olguda da (% 8) nefrotik sendrom şeklinde idi. Hematüri+proteinürili olgunun dışında tüm olguların hematürisi mikroskopik düzeyde idi. Hastaların hiç birinde hipertansiyon saptanmadı. Nefrotik sendromlu olgu dışında tüm hastalar komplikasyon açısından yakından takip edilmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Nefrotik sendromlu olgu ise biyopsi amacı ile pediatrik nefroloji ünitesi ünitesi olan bir merkeze sevk edilmiştir. Diğer olgular halen takip edilmektedir.

Gastrointestinal tutulum 21 olguda (% 70) saptandı ve palpabl purpuradan sonra en sık görülen ikinci bulgu oldu. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların tümünde karın ağrısı şikayeti mevcut olup bunların dördünde (% 19) karın ağrısının çok şiddetli olması nedeniyle prednizolon kullanıldı ve iyi cevap alındı. Gastrointestinal kanama iki olguda (% 9.5) melena tarzındayken 8 olguda (% 38) sadece gaitada gizli kan pozitifliği şeklindeydi. Hastaların hiç birinde invaginasyon görülmezken karın ağrısı bir olguda (% 3) ilk belirti olarak ortaya çıkmıştı. Şiddetli karın ağrısı olan dört olgu (% 19) dışında diğer hastalarda prednizolon kullanılmamış ve tüm olgular tam şifa düzelmiştir.

Bir olguda (% 3) ağrılı şişlik şeklinde skrotal tutulum tespit edildi ve prednizolon ile hastanın şikayetleri düzeldi. Yine olgulardan birinde (% 3) myalji şeklinde kas tutulumu saptandı. Diğer sistem tutulumları (pankreas, akciğer, myokart, santral sinir sistemi) hiç bir olguda tespit edilmedi. Tablo 12'de HSP'li olguların klinik bulguları, klinik skor ve Fn düzeyleri, Şekil 8'de ise HSP'li olgularda klinik ve inisial bulguların görülme sıklığı verilmiştir.

HSP'li olgularımızın 5'inde (% 15) yaşlarına göre hafif bir anemi saptandı. Hemoglobin değerleri 10.4-14.4 g/dl ve hematokrit değerleri ise % 31-44 arasında değişmekte idi. Gastrointestinal kanamalı 10 olgunun ikisinde (% 20) anemi saptandı. Anemili olguların hiç birinde bu yönde herhangi bir tedavi gerekmedi.

Lökosit değerlerine bakıldığında sadece bir olguda (% 3) yaşlarına göre çok hafif bir lökositoz dışında tüm olguların lökosit değerleri normal sınırlarda olup değerler 6.800- 13.800/mm³ ve 7 olguda (% 21) 10.000-13.800/mm³ arasında idi. Olguların 28'inde (% 93) periferik yaymada PNL+band hakimiyeti saptandı ve 5'inde (% 9) bu oran % 70'in üzerinde bulundu.

Tüm hastalarda saatlik ESH değerleri normalin ve 25'inde de (% 83) 20 mm/saatin üzerinde bulundu. ESh değerleri 15-70/saat arasında değişmekte idi. CRP düzeyi sayısal olarak değerlendirilememiş ve 23 olguda (% 76) değişik derecelerde CRP pozitifliği saptanmıştır.

RF tüm olgularda negatif bulundu. Olguların hiç birinde C3 düşüklüğüne rastlanmazken altısında (% 18) yaşlarına göre normalden yüksek düzeyler saptandı. C3 düzeyleri 94-232 mg/dl arasında bulundu. IgA düzeyleri 12 (% 40) olguda yaşlarına göre normalden yüksek olarak tespit edildi. Olguların IgA düzeyleri 150-435 mg/dl arasında idi.

HSP'li olguların trombosit sayısı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT, PTT değerlerine bakıldığında hiç bir olguda trombositopeni saptanmazken 13 olguda (% 43) trombositoz tespit edilmiş olup (241-5697mm³) kanama zamanı (2' 10''-3' 40''), pıhtılaşma zamanı (5' 10''-7' 30''), PT (12''-15'') ve PTT (25''-35'') değerleri normal bulunmuştur.

Olgularımızın ASO değerleri 100-1600 Todd ünitesi arasında değişmekte ve 15 (% 49) olguda titreler yaşa göre normalden yüksek bulundu. HSP'li olguların 11'inde (%33) titre 500 ünitenin üzerinde idi. Olguların altısında (% 18) boğaz

kültüründe beta hemolitik streptokok tespit edilmiş olup bunların dördünde (% 66) ASO titresi 200'ün üzerinde bulundu. Bir olgunun boğaz kültüründe ise (% 3) alfa hemolitik streptokok üredi.

Nefrotik sendromlu bir olguda (% 3) saptanan hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi dışında diğer tüm olguların kan biyokimya değerleri normal sınırlarda idi.

D.B.T.ile gizli kan pozitifliği 10 hastada (% 33) saptandı. Tam idrar tetkikinde olguların dokuzunda (% 30) sadece hematüri, ikisinde (% 6) sadece proteinüri ve yine iki olguda da (% 6) hematüri+proteinüri saptandı. Hematüri+proteinürili olgu dışında hematüri mikroskopik boyutlarda idi. Tablo 13'de HSP'li olguların laboratuvar bulguları görülmektedir.

HSP'li 30 olgunun ortalama Fn değerleri 248.8 ± 40.6 (170-342 mg/l) iken, kontrol grubundaki 14 oguda ise 241.0 ± 81.0 (121-387 mg/l) idi ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Klinik skorlama sistemi kullanılarak her hastadan elde edilen sayısal değerler ile bu hastaların plazma Fn değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($r = 0.12$).



ŞEKİL 6. HSP'Lİ OLGULARIN EKLEM TUTULUM ÖZELLİKLERİ

ŞEKİL 7. HSP'Lİ OLGULARIN RENAL TUTULUM ÖZELLİKLERİ









TARTIŞMA

HSP çocukluk çağının bir hastalığıdır (12). Bütün yaş gruplarında görülebilmekle birlikte en sık 2-14 yaş arasında görülür (5). Olgularımızın yaşları 4-14 yaş arasında değişmekte idi ve yaş ortalamaları 8.6 ± 2.5 olarak bulundu.

Hastalık erkeklerde kızlara göre dahasıık görülür (5,12,32,78). Erkek/kız oranı yaklaşık olarak 2/1 (5)-3/2 (12) olarak bildirilmiş ve çalışmamızda bu oran 3/2 olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

HSP'nin çeşitli uyaranlarla ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu kabul edilmektedir (101). Çeşitli antijenlerle hastalık arasında sebep sonuç ilişkisi tarif edilmiş, fakat hastalıktan sorumlu spesifik bir antijen tespit edilmemiştir (26,79). HSP'li çocukların 2/3'ünde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır (5). Olgularımızda etyolojide rol oynayacak faktörler olarak % 46'sında 1-3 hafta önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile bir olguda 20 gün köpek ısırması ve ardından 3 doz kuduz aşısı öyküsü tespit edildi.

HSP'li olguların genellikle tamamında palpabl purpura tarzında deri döküntüleri tespit edilmekte ve tanı için mutlak bulunması gerekli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (3,7,26,33). Döküntü olguların % 100'ünde bulunmasına rağmen sadece % 50 olguda ilk bulgudur (74). En sık alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerini ve gluteal bölgeyi tutar. Vücudun diğer bölgelerinde daha seyrek görülür (3,6,12,26,32,33,67,74,78). Nadir olarak vezikül ve büle rastlanabilir (59). Hastalarımızın tamamında palpabl purpura mevcut olup % 89'unda ilk belirti, % 11'inde ise ikinci belirti olarak ortaya çıktı. Olguların % 82'sinde purpurik döküntünün alt ekstremiteler ve gluteal bölgede lokalizasyonu görülürken % 15 olguda bu lokalizasyonlar dışında da yaygın olarak yerleştiği saptandı. Bir olguda ek olarak bül oluşumu mevcuttu. Olguların tümünde deri lezyonları spontan olarak tam şifa ile düzeldi.

Subkutan (anjionörotik) ödem HSP'li hastaların % 25-30'unda saptanmaktadır (59,67). Bu gode brakmayan ödem sıklıkla el ve ayakların dorsal yüzünde görülmekte, diğer vücut bölgelerinde ise daha az sıklıkta rastlanmaktadır (5,59,67,78). Ödem en sık iki yaşın altında görülür (67) ve genellikle proteinüriden bağımsız olarak şiddetli böbrek tutulumu ile birlikte değildir (74). Lokal deri ödemi olgularımızın % 43'ünde saptandı ve % 84'ü ayak sırtında, % 8'i ayak bileğinde, % 8'i ayak bileği+el bileğinde ve dorsal yüzlerde idi. Literatürle uyumsuz olarak tüm ödemli olgularımızın iki yaşın üstünde olduğu, ancak tüm çalışma grubumuzun yaşlarına bakıldığında iki yaşın altında hasta olmadığı görülmektedir. Nefrotik

sendromlu olgu dışında diğer ödemli hastaların hiç birinde pröteinüri ve hipoalbuminemi saptanmadı ve hiç birinde de şiddetli böbrek tutulumu yoktu. Ödem hastalarımızın tümünde kendiliğinden düzeldi.

Olguların % 80-90'ında artralji/artrit şeklinde eklem tutulumu görülmekte (5) ve hastalığın başlangıcında veya hemen sonra ortaya çıkabilmektedir (67). Artrit bazen döküntü ortaya çıkmadan bir kaç gün önce hastalığın inisial belirtisi olarak ortaya çıkar ve bu durum purpurik döküntü ortaya çıkana kadar tanıda zorluklara neden olabilir (6). En sık dizler ve ayak bilekleri gibi büyük eklemleri tutmakla birlikte daha az sıklıkta el bileği, dirsekler ve parmakların küçük eklemlerini de tutabilir (3,6,12,58,67,74,78). Bulgular genellikle eritem, ısı artışı ve efüzyon olmadan ağrı, hareket kısıtlılığı, periartiküler şişme ve hassasiyet şeklindedir (3,5,12,67,78). Hastalarımızın % 63'ünde eklem tutulumu tespit edildi ve bunların % 6'sında inisial belirti olarak ortaya çıktı. Bunların % 69'ünde sadece ayak bileğinde tutulum görülürken diz eklemi lokalizasyonu % 26 olguda tek başına veya diğer eklemlerle birlikte saptandı. Artrit bulguları tüm hastalarda periartiküler şişlik ve hassasiyet ile birlikte ağrı ve hareket kısıtlılığı şeklinde idi. Eklem tutulumu olan olgular içinde şiddetli ağrısı olan 6 olgu (% 30) dışında nonsteroidal-antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmamış ve eklem tutulumu olan tüm olguların şikayetleri tamamen düzelmiştir.

Gastrointestinal bulgular hastaların yaklaşık % 70'inde saptanan bir bulgu olmakla birlikte (5) nadiren HSP'nin diğer bulgularından önce görülebilir (12). Karın ağrısı en sık rastlanan gastrointestinal semptomdur (76). Olguların yaklaşık % 50'sinde melena, % 25'inde gaitada gizli kan, % 5-15'inde kusma ve hematemez saptamaktadır (74). Masif gastrointestinal kanama olguların % 5'inden azında (12) invaginasyon %3-6'sında (74) görülebilir. HSP'li çocuklarda ileus dışında nadiren perforasyon oluşabilir (5,12). Akut pankreatit, ülseratif kolit, steatore ve diğer enteropati formları daha nadir görülen tutulum şekilleridir (12). Diffüz özefajit ve gastrit gibi üst gastrointestinal sistem tutulumu da daha az görülür (5). Allen ve

arkadaşları (3) HSP'li çocukların % 69'unda gastrointestinal tutulum saptamışlar ve karın ağrılı 70 olgunun % 17.8'inde tek başına karın ağrısı, diğer olgularda karın ağrısına ek olarak % 43.3'ünde melena, % 16.7'sinde gaitada gizli kan varken karın ağrısı olmayan 20 olgunun % 12.2'sinde melena, % 10'unda gaitada gizli kan tespit etmişler ve % 6 olguda ise invaginasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda olguların % 70'inde gastrointestinal tutulum saptandı ve karın ağrısı bir olguda (% 3) ilk belirti olarak ortaya çıktı. Gastrointestinal tutulumu olan tüm hastalarda karın ağrısı mevcut olup bunların % 19'unda karın ağrısı çok şiddetli idi. Gastrointestinal kanama saptanan olguların % 9.5'inde kanama melena, % 38'inde gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde olup invaginasyon, perforasyon ve masif kanama şeklinde komplikasyonlar hiç bir hastada saptanmadı. Tüm olgulara bakıldığında ise D.B.T. ile gaitada gizli kan oranı % 33 olarak bulundu. Şiddetli karın ağrısı olan dört olguda (% 19) prednizolon ile şikayetleri geriledi. Diğer olgular herhangi bir tedavi gerektirmeksizin iyileşti.

Renal hastalık abdominal ağrı gibi nadiren purpuradan önce görülebilir (20). HSP'de renal tutulumu ait semptomlar geniş bir spektrum gösterir. Mikroskopik ve makroskopik hematüri, proteinüri, daha seyrek olarak da nefrotik sendrom, akut nefriti sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan değişik klinik şekiller görülebilir (12,58). Renal tutulumu olan tüm çocuklarda hematüri vardır ve genellikle mikroskopik olup mikroskopik/makroskopik hematüri oranı 1.5/1'dir (3,30,74). Allen ve arkadaşları (3) böbrek tutulumunu % 40.5 oranında bulurken bunların % 60'ında mikroskopik, % 40'ında makroskopik hematüri, % 66'sında proteinüri ve % 24.5'inde hipertansiyon tespit etmişleridir. Akalın ve arkadaşları (2) HSP'li çocukların % 53'ünde saptadıkları bu tutulumun % 28 mikroskopik hematüri, % 64 hematüri+proteinüri, % 7'sinde nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. HSP'li hastalarımızın % 43'ünde böbrek tutulumu saptanmıştır. Bunların % 69'unda sadece mikroskopik hematüri saptanmış olup proteinüri olguların % 15'inde, hematüri+proteinüri (makroskopik hematüri) % 8'inde gözlendi ve bir olguda (% 8) nefrotik sendrom şeklinde böbrek tutulumu

saptandı. Hematüri+proteinürili olgu dışında tümünde hematüri mikroskopik boyutlarda idi. Hipertansiyon ise hiç bir hastada gözlenmedi. Olgularımız hiç birinde böbrek tutulumu ilk bulgu olmamıştır. Böbrek tutulumu olan ve olmayan tüm olgulara bakıldığında bunların % 30'unda mikroskopik hematüri, % 6'sında sadece proteinüri ve yine olguları % 6'sında hematüri+proteinüri (makroskopik hematüri) saptandı. Olguların bir kısmında hipoalbuminemiye neden olabilecek derecede proteinüri ve konsantrasyon kapasitesi ile kreatinin klirensinde azalma olabilir (12). Renal tutulumu derecesine bağlı olarak serum BUN ve kreatinin değerleri değişmektedir (58) ve bazen BUN düzeyleri renal tutulumu olan hastaların tümünde normal düzeylerin üzerinde bulunabilir (3). Serum protein ve kolesterol düzeyleri normal veya nefrotik sendrom gelişmiş ise hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi görülebilir (45). Nefrotik sendrom gelişen bir olgumuzda görülen hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi dışında tüm olgularımızın kan biyokimya değerleri normal idi. Böbrek tutulumu olan HSP'li olguların % 25'inde anormal idrar bulguları yıllarca kalabilir (78). Şiddetli böbrek tutulumu olan hastalarda % 2-5 oranında kronik böbrek yetmezliği (3,23,26,40,79) ve % 5'den az oranda son dönem böbrek hastalığı görülür (67). HSP nefritli olguların en az beş yıl izlenmesi gerektiğini belirten yayınlar vardır (18). Hastalarımızın takibinde nefrotik sendromlu hasta dışında bir komplikasyon gelişmedi ve renal tutulum bulguları spontan remisyona girdi. Nefrotik sendromlu olgumuz renal biyopsi amacıyla pediatrik nefroloji ünitesi bulunan bir merkeze sevk edildi. Diğer olgular halen izlenmektedir.

HSP'de %2-38 oranında skrotal tutulum olabilmekte (16) ve hastaların bir kısmında ilk bulgu olabildiği bildirilmiştir (42). Testis tutulumu genellikle akut ağrılı şişme şeklinde olmakla birlikte bazen testis torsiyonu da gelişebilmektedir (5). Bir olgumuzda (% 3) ağrılı şişlik şeklinde skrotal şişlik (çocuk cerrahi kliniği ile konsülte edilerek) tespit edilmiştir. Bu hastamızda şiddetli ağrı olması nedeniyle prednizolon kullanılmış ve şikayetleri düzelmiştir. Kas tutulumu nadir olarak görülmektedir (5). Bazı olgularda kas içi kanama olabileceği bildirilmiştir (3,78).

Yine bir olguda (% 3) myalji şeklinde kas tutulumu tespit edilmiş ve nonsteroidal-antienflamatuar tedavi ile semptomlar kaybolmuştur. Diğer sistem tutulumları olgularımızın hiç birinde saptanmamıştır.

HSP'li olgularda hafif bir anemi (3,5) ve abdominal semptomları olan hastaların % 80'inde gastrointestinal kanamaya bağlı olarak (12), gastrointestinal kanamanın şiddetine göre değişik derecelerde görülebileceği bildirilmiştir (3,79). Allen ve arkadaşları (3) olguların yaklaşık % 6'sında anemi saptamışlar ve bunların gastrointestinal kanaması olan hastalar olduklarını bildirmişlerdir. Olgularımızın % 15'inde hafif bir anemi saptanmış olup gastrointestinal kanamalı hastalarımızın sadece % 20'si bu gruba girmekteydi ve herhangi bir tedavi gerekmedi.

Olguların bir kısmında $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde lökosit saptanmış (12) ve 2/3 olguda bu değerler $10.000-20.000/\text{mm}^3$ arasında bulunmuştur (3). Hastalarda hafif bir PNL cevabı yaygındır ve olguların % 50'sinde PNL+oranı % 70'in üzerindedir (3). Hastalarımızın % 3'ünde hafif bir lökositoz mevcut ve yedisinde (% 21) lökosit sayısı $10.000-13.800/\text{mm}^3$ arasında idi. Hiç bir olguda $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde lökosit sayısı saptanmadı. PNL+band hakimiyeti olguların % 93'ünde görüldü ve bu oran sadece olguların % 9'unda % 70'in üzerinde idi.

HSP'de ESH değerlerinin değişkenlik gösterdiği bildirilmiş, Farley ve arkadaşları (24) olguların % 33'ünde 33 mm/saatin, Allen ve arkadaşları (3) 3/4'ünde ve Akalın ve arkadaşları (2) ise % 65.3'ünde 20 mm/saatin üstünde olduğunu göstermişlerdir. Biz HSP'li olgularımızın tamamında ESH'nı yaşına göre normalin ve % 83'ünde de 20 mm/saatin üstünde olduğunu saptadık.

CRP düzeyleri yurdumuzda yapılan iki çalışmadan birinde % 18.7 oranında pozitiflik bildirilmiş (101), diğerinde ise olguların % 53'ünde CRP yüksekliği saptanmıştır (2). Yabancı literatürde ise bu konuda bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Olgularımızın CSP düzeyleri sayısal olarak değerlendirilememiş ve % 76'sında değişik derecelerde pozitiflik tespit edilmiştir.

ASO titreleri HSP'li olguların 1/3'ünde artmış bulunmuş ancak bu değerler ile normal populasyon arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (7). ASO titresi olguların % 21'inde 500 ünitenin üzerinde bulunmuştur (3). Boğaz kültüründe ise % 5-30 oranında beta hemolitik streptokok saptanabileceği bildirilmiş (5), Ayoub ve arkadaşları ise (7) olguların yaklaşık yarısında boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok ve bunların yaklaşık % 60'ında ASO titrelerini 200 ünitenin üzerinde bulmuşlar; tüm hasta populasyonunda ise % 39 oranında ASO yüksekliği tespit etmişlerdir. Olgularımızın % 49'unda ASO titreleri yüksek bulunmuş olup hastaların % 33 ASO titresi 500 ünitenin üstünde idi. Boğaz kültürlerinin % 18'inde beta hemolitik streptokok saptandı ve bunların % 66'sında ASO titresi 200 ünitenin üstünde olduğu görüldü.

HSP'de RF'ün negatif olduğu bildirilmekle birlikte (12) bazı hastalarda IgA-RF gösterilmiştir (12,58). Salsbury'nin çalışmasında (28) % 54 HSP'li olguda IgA-RF tespit edilmiş ve bu oran kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastalarımız hiç birinde RF tespit edilmemiştir.

Genellikle HSP'lilerde C3 seviyeleri normal olarak bulunmuştur (12,28). Ancak akut hastalık sırasında alternatif kompleman yolunun etkilenmesine bağlı olarak hastaların yarısında aktive C3 varlığı görülebilir (12). Olgularımızın hiç birinde C3 düşüklüğüne rastlanmazken % 18'inde yaşlarına göre yüksek düzeyler saptanmıştır.

Hastalığın akut döneminde serum IgA seviyeleri olguların yaklaşık yarısında yüksek bulunur (12). HSP'li olguların % 50'sinde döküntünün balangıcından sonraki ilk üç ayda serum IgA seviyeleri önemli ölçüde artmaktadır (89). Aktif

HSP'li hastaların kanlarında IgA ürten hücrelerde artış saptanmıştır (11). IgA olgularımızın % 40'ında yüksek olarak bulundu.

HSP'li olgularda trombosit sayısı normal veya artmış olabilir (12). Bu hastalarda PT, PTT, kanama ve pıhtılaşma zamanlarının da normal düzeylerde olduğu bildirilmiştir (3,12,58). Hastalarımızın hiç birinde trombositopeni saptanmazken olguların % 43'ünde trombositoz tespit edilmiş olup kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT ve PTT değerleri normal olarak bulunmuştur.

Yerli ve yabancı literatürde HSP'li olgularda plazma Fn düzeylerini inceleyen bir araştırmaya rastlanmamış olmakla birlikte HSP gibi vaskülitler arasında yer alan diğer bazı hastalıklarda (romatoid vaskülit, SLE, romatoid artrit ve diğer konnektif doku hastalıkları gibi) incelenmiş ve bazı anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (13,14,38,44,65,83). HSP'nin de bu hastalıklar ile ortak patogenezi, klinik ve laboratuvar bulguları olması nedeni ile HSP'li çocuklarda plazma Fn düzeyleri çalışılmıştır.

IgA nefropatili 30 erişkin hastanın % 93.3'ünün serumunda IgA-Fn agregatları saptanmış ve bu agregatlar IgA nefropatisi, HSP ve transplantlardaki rekürrent IgA nefropatisi için yararlı bir serolojik gösterge olduğu bildirilmiştir (44). IgA nefropatili ve HSP glomerulonefritli çocukların serumunda Fn ile kompleks şeklinde IgA, IgG ve IgM saptanmış ve bu bulgular erişkin IgA nefropatisine Ig-Fn komplekslerinin sadece IgA içerdiğini bildiren sonuçlar ile uyumlu bulunmamıştır (13). Romatoid vaskülitli bir hastanın serumunda IgA ve C3 ile birlikte Fn kompleksi saptanmış ve Fn'in immün komplekslerin tamamlayıcı bir komponenti olduğu sonucuna varılmıştır (38). SLE'li hastaların plazma Fn değerlerine bakılmış, kontrol grubuna ve aktif SLE'lerde aktif olmayanlara göre yüksek değerler saptanmıştır (65). Bir grup konnektif doku hastalığı olan olguların plazma Fn düzeylerine bakıldığında romatoid artritli hastalarda artmış bulunurken, mikros

konnektif doku hastalığı olanlarda düşük bulunmuş; SLE, skleroderma, polimiyozitte ise kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır (14). Diğer bir çalışmada ise değişik konnektif doku hastalıklarında plazma Fn ve elastaz-alfa-1-proteaz inhibitör (E-AT) kompleksine bakılmış ve olguların % 50'sinde E-AT kontrollere göre 2-3 kat yüksek bulunmuştur. SLE'li yedi ve overlapping sendromlu bir hastada Fn normalin altında saptanmıştır ve konnektif doku hastalıklarının değerlendirilmesinde E-AT ve Fn'in plazma seviyelerinin yardımcı parametreler olduğu sonucuna varılmıştır (83).

HSP'li çocukların plazma Fn düzeylerini ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini belirlemek amacı ile yaptığımız bu çalışmada HSP'li olguların plazma Fn düzeyleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastalığın şiddetini belirlemek amacı için kullanılan klinik skorlama sistemi ile elde edilen sayısal değerler ile bu olguların plazma Fn değerleri arasında bir korelasyon saptanamadı ($r = 0.12$).

Bu çalışmada HSP'li çocuklarda hastalığın başlangıcında akut dönemde tespit edilen plazma Fn değerlerinin normal çocuklardan farklı olmadığı ve hastalığın şiddeti ile plazma Fn değerlerinin değişmediği sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde 1 Aralık 1994 - 1 Mart 1996 tarihleri arasında HSP tanısı olarak izlenen 30 hasta çocuk ile kontrol grubu olarak 20 sağlam çocukta plazma Fn düzeyleri bakılmış ve sonuç olarak;

1. HSP'li olguların plazma Fn düzeyleri ile (248 ± 40.6 mg/l) kontrol grubu Fn düzeyleri (241.0 ± 81.0 mg/l) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

2. Hastalığın şiddetini gösteren klinik skorlama sistemi kullanılarak her hastadan elde edilen sayısal değerleri ile bu hastaların plazma Fn değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r = 0.12$).

Sonuç olarak bu çalışmada, HSP'li çocuklarda hastalığın başlangıcında tespit edilen plazma Fn değerlerinin sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı ve hastalığın şiddeti ile plazma Fn değerlerinin değişmediği görüldü.



KAYNAKLAR

-
1. Abe J, Kohsaka T, Tanaka M, Kobayashi N. Genetic study on HLA class II and class III region in the disease associated with IgA nephropathy. Nephron 1993; 65; 17-22.

2. Akalın F ve ark. Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda klinik bulgular ve akut faz reaktansları ilişkisi. *İst. Çocuk Klin. Derg.*, 1993; 28: 106-11.
3. Allen DM, Diamond LK, Howell A. Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch Syndrome). *A.M.A. Journal of Disease of Children*, 1960; 99: 147-168.
4. Allen SJ, Sprigg A, Davidson DC. Haemorrhagic cystitis and urinary retention in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J. Pediatr*, 1992; 151: 312.
5. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1995; 2: 165-74.
6. Athreya BH. Vasculitis in Childre. *Pediatric Clinics of North America*, 1995; 42: 1239-61.
7. Ayoub EM, Hoyer J. Anaphylactoid pupura: Streptococcal antibody titers and β_{1C} -globulin levels. *The Journal of Pediatrics* 1969; 75: 193-201.
8. Barnard DR, Arthur MM. Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102: 453-5.
9. Bomel burg T, Claasen U, von Lengerke HJ. Intestinal Ultrasonographic findings in Henoch-Schönlein Syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 15: 158-60.
10. Cladamone AA, Valvo JR, Altebarmokian VK, Rabinowitz R. Acute scrootal swelling in children. *Journal of Pediatric Surgery* 1984; 19: 581-4.
11. Casaneuvea B, Valverde VR, Merino J, Arias M, Fuentes MG. Increased IgA-producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis and Rheumatism* 1983; 26:854-60.
12. Cassidy JT, Petty RE. Henoch-Schönlein purpura. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Tokyo: W.B. Saunders Company, 1995: 384-88.
13. Cederholm B, Lihne T, Wieslander J, Bygren P, Heinegard D. Fibronectin-immunoglobulin complexes in the early course of IgA and Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:200-4.
14. Ciobanu et al. Plasma fibronectin level in patients with connective tissue diseases. *Med Interne* 1988; 26: 267-71.

15. Clark JH, Fitzgerald JF. Hemorrhagic complications of Henoch-Schönlein syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 311-5.
16. Clark WR, Kramer SA. Henoch-Schönlein Purpura and the acute scrotum. *Journal of Pediatric Surgery* 1986; 21: 991-2.
17. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Radiol* 1994; 49:320-3.
18. Counahan et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *British Medical Journal* 1977; 2: 11-14.
19. Çağlar MK, Arısoy ES. Scalp and face edema in Henoch-Schönlein syndrome. *Turk J Pediatr* 1983; 25: 135-8.
20. Dalens B, Travade P, Labble A, Bezou MJ. Diagnostic and prognostic value of fibrin stabilising factor in Henoch-Schönlein syndrome. *Arch Dis Child* 1983; 58: 12-4.
21. Delpuech P, Desch G, Hassanaly F, Sautecoeur M. Fibronectin concentrations in plazma of healty preterm, full-term, and sick full-term neonates. *Clinical Chemistry* 1988; 34: 592.
22. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *New Engl J Med* 1984; 311: 1413-8.
23. Emery H, Larter W, Schaller JG. Henoch-Schönlein vasculitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 385-8.
24. Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, Tolertino N, Hadler JL, Hurwitz E. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. *AJDC* 1989; 143: 798-803.
25. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. *Annals of Internal Medicine* 1978; 89: 660-76.
26. Fink CW. Vasculitis. *Pediatric clinics of North America* 1986; 33: 1203-19.
27. Friss HE, Rubin LG, Carsons S, Baranowski J, Lipsitz PJ. Plazma fibronectin concertrations in brest fed and formula fed neonates. *Archives of Disease in Chilhood* 1988; 63: 528-32.

28. Fuentes MG, Martin A, Chantler C, Williams DG. Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura. *Archives of Disease in Childhood* 1978; 53: 417-9.
29. Fukui H et al. Children evaluation of a pasteurized factor 13 concentrate administration in HSP. *Thromb Res Des* 1989; 15: 667-75.
30. Gary ME, Mazzara JT, Holfelder L. The Henoch-Schönlein Syndrome: Report of two patients with recurrent impairment of renal function. *Annals of Internal Medicine* 1970; 72: 229-34.
31. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Polih RA. Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics* 1983; 72: 877-81.
32. Goel KM. Disorders of bone and collagen. In: Campbell AGM, Mc Intosh N (eds). *Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics*. London: ELBS, 1992: 1621-91.
33. Golitz LE. The vasculitides and their significance in the pediatric age group. *Dermatol Clin* 1986; 4: 117-25.
34. Habib R, Levy M. Anaphy lactoid purpura nephritis: Observations with sixty childhood cases. *clinical Pediatrics* 1973; 12: 445-6.
35. Heldrich FJ, Minkin S, Gatdula CL. Intravenous immunoglobulin in Henoch-Schönlein purpura: a case study. *Md Med J* 1993; 42: 577-9.
36. Heng MCY. Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 1985; 112: 235-40.
37. Henrikson P, Hender U, Nilsson IM. Factor XIII (fibrin stabilising factor) in Henoch-Schönlein's purpura. *Acta Pediatr Scand* 1977; 66: 273 -7.
38. Herbert KE, Coppock JS, Griffithus AM, Williams A, Robinson MW, Scott DL. Fibronectin and immune complexes in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 734-40.
39. Ha SC, Feeney MS, Mc Nicholas M, O'Halpin D, Fitzgerald RJ. Ultrasonography to diagnose and exclude intussusception in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1065-7.
40. Hurley RM, Drummond KN. Anaphylactoid purpura nephritis: Clinicopathological correlations. *The Journal of Pediatrics* 1972; 81: 904-11.

41. Inkelmann RK. Clinical and pathologic findings in the skin in arephylactoid purpura (allergic angitis). Proc. Mayo Clin 1958; 33: 277.
42. İşlek İ, Dilber C, Kalaycı AG, Albayrak D, Gürses N. Henoch-Schönlein vaskülit ve skrotal tutulum. T Klin J Pediatr 1995; 4: 13-15.
43. Jakubovic HR, Ackerman B. Structure and function of skin : Development, morphology and physiology. In: Moschella SL, Hurley HL (ed). Dermatology Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 3-87.
44. Jennette JC, Wieslander J, Tuttle R, Falk RJ. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. Am J Kidney Dis 1991; 18: 466-71.
45. Jones NF, Creamer B, Gimlette TMD. Hypoproteihemia in anaphylactoid purpura. Br Med j 1966; 2: 1166-8.
46. Kagimoto S. Duodenal findings on ultrasound in children with Henoch-Schönlein purpura and gastrointestinal symptoms. J Pediatr gastroentrol Nutr 1993; 16: 178-82.
47. Kamitsuji H et al. Activity of blood coagulation factor XIII as a prognostic indicator in patients with Henoch-Schönlein purpura. Efficacy of factor XIII substitution. Eur J Pediatr 1987; 146: 519-23.
48. Kaneko K, Suzuki Y, Yabuta K. Absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in Henoch-Schönlein purpura and immunoglobulin A nephropathy. Acta Paediatr Jpn 1994; 36: 619-22.
49. Katz P. Vasculitic purpura: differential diagnosis and therapy. Sem Thromb Hemost 1984; 10: 202-7.
50. Khosroshahi H, Sarazlar M, Güven A, Polat F. Henoch-Schönlein purpurasında kardiyak tutulum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1989; 32: 279-86.
51. Koçak S, Bumin C, Dolapçı M, Karayalçın K. İntestinal iskemide serum fibronektin düzeyi değişiklikleri. Cerrahi Tıp Bülteni 1994; 3: 26-30.
52. Koçak Ü, Ezer Ü. Kritik hastalarda prognoz tayininde yeni bir belirleyici: Plazma fibronektini. MN Klinik Bilimler 1995; 1: 152-4.

53. Koenig JM, Patterson LER, Rensch MA, Edwards MS. Role of fibronectin in diagnosing bacterial infection in infancy. *AJDC* 1988; 142: 884-7.
54. Kurokawa M, Hisano S, Ueda K. Hepatitis B virus and Henoch-Schönlein purpura. *AJDC* 1985; 139: 861-2.
55. Lanzkowsky S, Lazkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics in Review* 1992; 120-6.
56. LeFrère JJ, Couroucé AM, Soulier JP. Henoch-Schönlein purpura and human Parvovirus infection. *Pediatrics* 1986; 78: 183-4.
57. Maggiore G, De Giacomo C. Henoch-Schönlein purpura associated with Hepatitis A infection. *AJDC* 1985; 139: 547.
58. Makker SP. Glomerular Diseases. In: Kher KK, Makker SP (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. Singapore: McGraw-Hill International Editions, 1992: 175-276.
59. Mat MC, Yurdakul S. Vaskülitler. Tüzühi Y, Kaoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji'de*. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 378-92.
60. McCluskey RT, Feinberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses and connective tissue diseases. *Human Pathol* 1983; 14: 305-15.
61. Meadow SR, Scott DG. Berger Disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. *The Journal of Pediatrics* 1985; 106: 27-32.
62. Mills JA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33: 1114-21.
63. Moots RJ, Keeling PJ, Morgan SH. Adult Henoch-Schönlein purpura after enalapril. *The Lancet* 1992; 340: 304-5.
64. Nagata H, Ueki H, Moriguchi T. Fibronectin. *Arch Dermatol* 1985; 121: 995-9.
65. Nishinarita S, Yamamoto M, Takizawa T, Hayakawa J, Karasaki M, Sawado S. Increased plasma fibronectin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 214-9.
66. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1992; 89: 1117-81.

67. Oski F, De Angelin C, Feigih R, Mc Millan J, Warshow J. Henoch-Schönlein purpura in principles and practice of pediatrics. Second edition. J. B. Lipphcott Company, Philadelphia 1994; 264-66.
68. Nathan D, Oski F. Physiology of hemostasis: celluler aspects. Nathan D, Oski F (eds). Hematology of infancy and childhood. 4.th edition. WB Saunders Company, Phidelfia 1993; 1505,6.
69. Özdemir H, Işık S, Buyan N, Hasanoğlu E. Sonographic demonstration of intestinal involvemant in Henoch-Schönlein Syndrome. Eur J Radiol 1995; 20: 32-34.
70. Patel U, Bradley JR, Hamilton DV. Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. Br Med J Clin Res 1988; 296: 1800.
71. Polin RA. Role of fibronektih in disease of newborn infants and children. Reviews of Infectious Diseases. 1990; 12: 428-38.
72. Rasmussen NH. Henoch-Schönlein purpura after yersihiosis. Arch Dis Child 1982; 57: 322-3.
73. Resnick AH, Esterly NB. Vasculitis in children. Int J Dermatol 1985; 24: 139-46.
74. Roberts KB. Henoch-Schönlein Syndrome. In: Roberts KB (ed). Manual of Clinical Problems in Pediatrics. Toranto: Little, Brown and Company, 1988; 328-31.
75. Rolf S, Jein A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of Henoch-Schönlein purpura. Acta Paediatr Scond 1991; 80: 482-5.
76. Rosenblum N, Winter HS. Steroid effects on the Course of Abdominal Pain in Children With Henoch-Schönlein Purpura. Pediatrics 1987; 79: 1018-21.
77. Sandberg LB et al. Improvement in plasma protein concertrations with fibronektin treatment in severe malnutrition. Am J Clin Nutr 1990; 52: 651-6.
78. Schaller JG. Vasculitic syndromes. Behrman RE, Nelson WE, Klirgman RM, Vaughan VC (eds). Nelson textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Sounders Company, 1992; 627-32.
79. Silber DL. Henoch-Schönlein Syndrome. Ped Clin North Am 1972; 19: 1061-70.

80. Sipahi T, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Karademir S. Henoch-Schönlein sendromunda trombosit agregasyon fonksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1993; 36: 119-23.
81. Sahn DJ, Schwartz AD. Henoch-Schönlein syndrome: Observations on some atypical clinical presentations. *Pediatrics* 1972; 49: 614-6.
82. Saulsbury FT. IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of Pediatrics* 1986; 108: 71-76.
83. Schneider M, Lohmann J, Krummenerl T, Gerlach U. Concentration of fibronectin and granulocyte elastase in plasma of patients with systemic connective tissue diseases. *Int J Tissue React* 1987; 9: 355-9.
84. Sinniah R, Feng PH, Chen BTM. Henoch-Schönlein Syndrome: a clinical and morphological study of renal biopsies. *Clinical Nephrology* 1979; 9: 219-28.
85. Smet MH, Marchal G, Dyen R, Breysse L. Stenosis hemorrhagic ureteritis in child with Henoch-Schönlein purpura: (Appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 326-8
86. Tınaztepe K, Güçer Ş. Lökositoklastik vaskülit. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 152-64.
87. Tınaztepe K, Güçer Ş. Vaskülitler: Patogenez ve sınıflama. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 133-151.
88. Torre D, Zeroli C, Issi M, Fiori GP, Ferraro G, Speranza F. Cerebrospinal fluid concentration of fibronectin in meningitis. *J Clin Pathol* 1991; 44: 783-4.
89. Trygstad CW, Steihm ER. Elevated serum TgA globulin in anaphylactoid purpura. *Pediatrics* 1971; 47: 1023-8.
90. Iunnissen WW. Purpura. In: *Signs and symptoms in pediatrics*, Turkiye Basım. İstanbul: FİL Yayınevi, 1986: 542-8.
91. Utani A et al. Successful treatment of adult HSP with factor XIII concentrate. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 438-42.
92. Valletto et al. Plasma fibronectin concentrations in healthy newborns and in children. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 68-70.

93. Van ES LA, Kauffmann EH, Valentjin RM. Renal manifestations of systemic diseases (Henoch-Schönlein purpura). In: Holliday M, Barret M (eds). *Pediatr Nephrol* Second edition. Williams and Wilkins Baltimore 1987; 492-8.
94. Varanos S, Kostaki M, Tsapra H, Pantelidaki A, Karpathios T. Polychondritis associated with Henoch-Schönlein purpura: report of case. *Clin Exp. Rheumatol* 1994; 12: 443-5.
95. Vernier RL, Worthen HG, Peterson RD, Colle E, Good RA. Anaphylactoid purpura I : Pathology of the skin and kidney and treanency of streptococcal infection. *Pediatrics* 1961; 181-92.
96. White RHR, Goldstein AR, Akuse R, Chanter C. Long-term follow-up of chilhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet* 1992; 8788: 280-2.
97. Wierihgen PM, Zee CL, Hoevenaars F, Joosten HJ, Rieu PN. Esophageal stricture as a complication in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2: 236-8.
98. Wohlfarth B, Asamer H. Symptoms and immunology of the Henoch-Schönlein syndrome. *Arch Derm Res* 1976; 255: 251-8.
99. Yang KD, Bohnsack JF, Hill HR. Fibronectin in host defense: Implications in the diagnosis, prophylaxis and therapy of infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 234-9.
100. Yader MC, Douglas SD, Gerdes J, Kline J, Polih RA. Plasma fibronectin in healty newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal a sphyxia. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102: 777-80.
101. Zengin G, Lenk N, Artüz F, Sönmezer S, Allı N. Henoch-Schönlein purpurası. *Klin Dermatoloji* 1994; 4: 91-3.

