

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**HSP'Lİ OLGULARDA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM  
TUTULUMU İLE FECAL CALPROTECTİN  
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Zeynel Abidin YARGIÇ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2013**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HSP'Lİ OLGULARDA  
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU  
İLE FECAL CALPROTECTİN DÜZEYLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Zeynel Abidin YARGIÇ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Doç. Dr. Bilal YILDIZ**

**ESKİŞEHİR**

**2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Zeynel Abidin YARGIÇ'a ait "HSP'li Olgularda Gastrointestinal Sistem Tutulumu ile Fecal Calprotectin Düzeyleri Arasındaki İlişki" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:30.04.2013

Jüri BaŐkanı

Doç. Dr. Bilal YILDIZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. A.Neslihan TEKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Tefvik DEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof. Dr. Bekir YAŐAR

Dekan

## **T E Ő E K K Ő R**

Eskiřehir Osmangazi Őniversitesi ocuk Saęlıęı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmıř olduęum uzmanlık eęitimim sűresince bilgi ve deneyimleri ile yol gűsteren tez danıřmanım Sayın Doç. Dr. Bilal YILDIZ'a destekleri için teőekkűr ederim.

## ÖZET

**Yargıç ZA. HSP’li Olgularda Gastrointestinal Sistem Tutulumu ile Fekal Calprotectin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Henoch-Schönlein purpurası (HSP), özellikle küçük damarları tutan ve damar duvarlarına IgA birikmesi ile oluşan akut lökositoklastik bir vaskülitir. Hastalık sıklıkla artrit, artralji, nontrombositopenik purpura, karın ağrısı ve değişken derecede böbrek tutulum bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Etiyolojisi bilinmemektedir. Fekal kalprotectin özellikle nötrofiller ve monositler tarafından salgılanan kalsiyum-bağlayıcı, inflamatuvar yanıtı gösteren bir proteindir. Erişkinlerde özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarının teşhisi, seyri ve prognozunun belirlenmesinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı HSP’li hastalarda gastrointestinal sistem tutulumu ile fekal kalprotectin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmaya 27 HSP (18 erkek, 9 kız) ve 11 kontrol hastası (7 erkek, 4 kız) alındı. Hastalara HSP tanısı konulduğunda alınan gayta örneklerinden fekal kalprotectin düzeyleri çalışıldı. Fekal kalprotectin düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında da istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak fekal kalprotectin düzeyleri gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu olan HSP hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Fekal calprotectin düzeyleri ile karın ağrısının varlığı, kan lökosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. ( $p<0.05$ ). Kalprotectin düzeyleri için cut-off değeri 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olarak tesbit edildi ve bu değer sensitivitesi % 54,5, spesifitesi ise % 59.3 olarak bulundu. Çalışma sonucunda fekal kalprotectinin HSP’li hastalarda sağlıklı bireylerden farklı olmadığı ancak, GİS tutulumu mevcutsa, anlamlı olarak yüksek olabileceği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** *HSP, fekal calprotectin, gastrointestinal sistem tutulumu*

## ABSTRACT

**Yargic, ZA. Relationship between fecal calprotectin levels and gastrointestinal system involvement in Henoch Schönlein patients. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Pediatrics, Thesis for Speciality in Medicine, Eskişehir, 2013.** Henoch-Schönlein purpura is an acute leucocytoclastic vasculitis manifested with IgA deposition in small vessel walls. Clinical findings are arthritis, arthralgia, non-trombocytopenic purpura, abdominal pain, and renal involvement in different levels. Its certain etiology is unknown. Fecal calprotectin is a calcium binding protein found in cytoplasm on neutrophils and monocytes which is an inflammatory marker in inflammatory bowel diseases of both adulthood and childhood. Aim of this study is to search the relationship between fecal calprotectin levels and gastrointestinal system involvement in HSP patients. There are 27 HSP (18 boys, 9 girls) patients in our study with a control group of 11 (7 boys, 4 girls). We have determined fecal calprotectin levels after HSP diagnosis. There is not a statistically significant difference between patient and control groups by mean of fecal calprotectin levels ( $p>0.05$ ). When we compare calprotectin levels in patients with gastrointestinal system involvement and without gastrointestinal system involvement, we did not find any difference also ( $p>0.05$ ). But there is a statistically significant difference between control group and patients with gastrointestinal involvement by the mean of fecal calprotectin levels. There is a positive correlation between fecal calprotectin levels and total white blood cell numbers, fibrinogen levels and abdominal pain. ( $p<0.05$ ). Cut-off value for fecal calprotectin level detected as 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gaita and sensitivity of this value found % 54,5, while specificity was % 59.3. As conclusion, there is not a difference between fecal calprotectin levels in HSP patients but if there is gastrointestinal system involvement, there can be a significant difference.

**Keywords:** *Henoch Schönlein purpura, calprotectin, gastrointestinal system*

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HSP Epidemiyolojisi	5
2.2. HSP Etiyolojisi	5
2.3. HSP’de Genetik Yatkınlık	7
2.4. HSP’de Patogenez-Patofizyoloji	9
2.5. Kompleman Sistemi ve HSP	11
2.6. Koagülasyon Sistemi ve HSP	11
2.7. Alerji-HSP İlişkisi	12
2.8. HSP Histopatolojisi	15
2.9. Klinik Bulgular	19
2.10. HSP’de Cilt Bulguları	19
2.11. HSP’de Eklem Bulguları	20
2.12. HSP ve Gastrointestinal Sistem	21
2.13. HSP’de Renal Bulgular	24
2.14. Diğer Klinik Belirtiler	26
2.15. Laboratuvar Bulguları	27
2.16. Tanı	28
2.17. Ayırıcı Tanı	29



	Sayfa
2.18. Tedavi	31
2.19. Prognoz	33
2.20. Kalprotektin	34
2.21. Kalprotektinin Yapısı	34
2.22. Kalprotektinin Dağılımı	36
2.23. Kalprotektinin Fizyolojisi	36
2.24. Kalprotektinin Sentezi	37
2.25. İnflamasyon ve Kalprotektin	38
2.26. Barsak İnflamasyonu ve Kalprotektin	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Hasta Ve Kontrol Grubu	44
3.2. Çalışma Protokolü	44
3.3.Kan ve İdrar Parametrelerinin Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler	45
3.4. Gaytada Kalprotektin Düzeyi Ölçümü	45
3.5. İstatistiksel Yöntemler	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin converting enzim
ACR	American College of Rheumatology
AECA	Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANCA	Antinötrofilik sitoplazmik antikor
aPTT	Aktive protrombin zamanı
ASO	Antistreptolizin O
BT	Bilgisayarlı tomografi
EULAR	The European League Against Rheumatism (Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi)
FMF	Ailesel Akdeniz ateşi
GABS	Grup A $\beta$ - hemolitik streptokok
GİS	Gastrointestinal sistem
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSP	HSP
HSPN	Henoch Schönlein purpurası nefriti
IL1	İnterlökin 1
IL-11	İnterlökin 11
IL1-Ra.	IL-1 reseptör antagonisti
IL-1 $\beta$	İnterlökin 1 $\beta$
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
İAHÖ	İnfantil akut hemorajik ödem
JRA	Juvenil romatoid artrit
MAC	Membrane attack complex
MASP	Mannoz bağlayıcı leptin ilişkili serin proteaz
MBL	Mannoz bağlayıcı lektin
NAPLr	Nefrit ilişkili plazmin reseptörü
PAX-2	Paired box-2 geni
PReS	<i>Paediatric Rheumatology European Society (Pediatrik romatoloji Avrupa Topluluğu)</i>
PT	Protrombin zamanı

RF	Romatoid faktör
SLE	Sistemik lupus eritematosus
TGF- $\beta$	Transforming growth faktör $\beta$
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü $\alpha$
USG	Ultrasonografi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. IgA'nın inkomplet galaktozilasyonu	10
2.2. HSP immünobiyolojisi.	13
2.3. Lökositoklastik vaskülit (giemza boyasız100)	15
2.4. Lökositoklastik vaskülit (Hematoksilen-eozin boyasız100)	15
2.5. HSP'de glomerüler lezyonlar	16
2.6. Mezangium ve glomerüllerde kısmi boyanmanın görüldüğü floresan mikroskopi	17
2.7 HSP'de cilt bulguları	20
2.8. HSP'de gastrointestinal sistem endoskopi bulguları	23
2.9. Kalprotektinin tersiyer ve quarterner yapısı:	35
2.10. Kalprotektin düzeyine göre akış şeması	42
4.1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.	47
4.2. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalamaları.	47
4.3. HSP'li hastaların mevsimlere göre dağılım yüzdesi	48
4.4. HSP'li 27 hastanın majör sistem tutulumları ve yüzdeleri	49
4.5. Hastaların risk faktörleri	50
4.6. Hasta ve kontrol grubunun kan kompleman C3 düzeyleri	54
4.7. Hasta ve kontrol grubunun kan kompleman C4 düzeyleri	54
4.8. Hasta ve kontrol grubunun IgG düzeyleri	54
4.9. Hasta ve kontrol grubunun IgA düzeyleri	55
4.10. Hasta ve kontrol grubunun IgM düzeyleri	55
4.11. Hasta ve kontrol grubunun WBC (beyaz küre) düzeyleri	55
4.12. Hasta ve kontrol grubunun ANS (absolü nötrofil sayısı) düzeyleri	56
4.13. Hasta ve kontrol grubunun hemogloblin düzeyleri	56
4.14. Hasta ve kontrol grubunun platelet düzeyleri	56
4.15. Hasta ve kontrol grubunun ESH düzeyleri	57
4.16. Hasta ve kontrol grubunun protrombin zamanı düzeyleri	57
4.17. Hasta ve kontrol grubunun aktive protrombin zamanı düzeyleri	57
4.18. Hasta ve kontrol fibrinojen düzeyleri	58

	Sayfa
4.19. Hasta ve kontrol grubunun INR düzeyleri	58
4.20. Grupların fekal kalprotektin düzeyleri	59
4.21. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyleri	61
4.22. Fekal kalprotektin düzeyleri için Roc curve analizi	62
4.23. Gayta kalprotektin düzeyleri ile beyaz küre düzeylerinin korelasyonu	64

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. HSP ve gen polimorfizmi	8
2.2. HSP’de böbrek biyopsi morfolojik sınıflaması	18
2.3. HSP de klinik ve böbrek yetmezliği riski ilişkisi	26
4.1. Gruplara göre cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları	48
4.2. HSP’li 27 hastanın majör sistem tutulumları ve yüzdeleri	49
4.3. Grupların hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	53
4.4. Grupların biyokimyasal laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	53
4.5. Grupların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	59
4.6. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	60
4.7. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarla kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	60
4.8. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	62
4.9. Gayta kalprotektin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.	63
4.10 Gayta kalprotektin düzeyleri ile klinik parametrelerin korelasyonu.	65

## 1. GİRİŞ

Henoch Schönlein purpurası (HSP) purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen sistemik bir küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında görülen trombositopenik olmayan purpuranın en sık sebebidir (1, 2).

Her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın sıklık 2-8 yaşları arasında ve erkeklerde kızlardan 1.5 kat fazladır. İnsidansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 9-14/100.000 çocuk olarak tahmin edilmektedir (3).

HSP'nin patogenezi net olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, buna ilişkin hali hazırdaki en güçlü tez, değişik antijenik uyarımlarla oluşan immun komplekslerin damar duvarına yerleşerek inflamasyonu başlatmaları şeklinde ifade olunandır. Sonuçta vasküler hasar ortaya çıkar.

Klinik seyrinde genellikle 4-6 haftada kendiliğinden düzelme görülebileceği gibi yaşamı tehdit edebilen abdominal, renal, santral sinir sistemi komplikasyonları da görülebilir.

HSP'de gastrointestinal sistem (GİS) sıklıkla etkilenmektedir. GİS semptomları geniş bir yelpaze içinde yer almaktadır. Genellikle hastaların 2/3 ünde ortaya çıkar. Kolik tarzında karın ağrısı ile karakterizedir. Peritoneal eksudasyon olabilir, lenf nodları genişlemiş olabilir, barsaklar içine kanama olabilir. Hastaların yarısından çoğunun gaitada gizli kanı pozitifdir. Invajinasyon gelişebilir. Nadiren barsaklarda komplet obstrüksiyona, infarkt gangren oluşumu ve perforasyona neden olabilir (1, 2, 4-8).

Fekal kalprotektin özellikle nötrofiller ve monositler tarafından salgılanan kalsiyum-bağlayıcı bir proteindir. Erişkinlerde neoplastik ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının teşhisi, seyri ve prognozunun belirlenmesinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir (9, 10). Yapılan çalışmalarda fekal kalprotektinin intestinal mukoza inflamasyonunu göstermek açısından yüksek derecede sensitif ve spesifik bir marker olduğu bildirilmiştir (11).

HSP'deki GİS tutulumunda klinik takibin yanı sıra en önemli laboratuvar parametresi gaitada gizli kandır ve her hastada çalışılması önerilmektedir. Gaitada gizli kanın yanı sıra gastrointestinal tutulumu gösterebilecek bir markera ihtiyaç vardır. Fekal kalprotektin de bu konuda güçlü bir adaydır.

Çalışmamızda HSP tanısı alan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerini ölçerek fekal kalprotektin düzeylerinin gastrointestinal tutulum ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

HSP purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen bir sistemik küçük damar vaskülitidir. Hastalık “Anafilaktoid purpura”, “Alerjik purpura”, “Romatoid purpura”, “Alerjik vaskülit”, “Lökositoklastik vaskülit” ve “Peliosis romatika” olarak da adlandırılmıştır. Çocukluk çağıının en sık rastlanan vaskülitidir (12-15).

İlk kez Heberden tarafından cilt döküntüsü, artriti, gastrointestinal ve renal kanaması olan bir vaka 1801’de yayınlanmıştır (16).

Johann Lucas Schönlein ise 1847’de purpurik döküntü ve artrit birlikteliğinde anormal idrar bulgularını tanımlamış ve “purpura romatika” adını kullanmıştır (17).

Edouard Heinrich Henoch ise;1874’te gastrointestinal bulgulara (karın ağrısı)ve renal tutulumla dikkati çekmiştir. Ancak bu konuda literatürde devam eden bir tartışma mevcuttur. İlk tanımlanan lezyonların aslında purpura değil de eritema nodosum olduğu ve tarif edilen hastaların hiç birinde purpura olmadığı savunulmaktadır. Tanının asıl sahipleri günümüzde ikiye indirilmiş bulunmaktadır: Henoch ve Schönlein (18).

HSP artrit, trombositopenik olmayan purpura, karın ağrısı ve renal hastalığın görüldüğü küçük damar vaskülitidir. Hastalık değişik klinik bulgularla kendini gösterdiğinden 1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) HSP’nin tanı kriterlerini yayınlamıştır. Bu 4 kriterden en az ikisinin bulunmasıyla hastaya HSP tanısı konabilir. HSP tanısı için en az 2 kriterin bulunmasının %87.1 sensitivite (duyarlılık) ve %87.7 spesifiteye (özgüllük) sahip olduğu gösterilmiştir (19).ACR kriterleri aşağıdaki gibidir:

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

Ancak EULAR/PRINTO/PReS *The European League Against Rheumatism*(**Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi** ) ve *Paediatric Rheumatology*

*European Society (Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu) ve Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu)* tarafından çocukluk çağı vaskülitlerinin sınıflandırılması için yayınlanan kriterlerde ACR'nin kriterlerinde değişikliğe gidilmiş ve iki numaralı kriter olan **“İlk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması”** kaldırılmış, dört numaralı kriter olan **“Arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanması”** kısmına ise **“baskın olarak immunoglobulin A depolanmasının gösterilmesi gerekliliği”** eklenmiştir. Ayrıca akut ve herhangi bir eklemde oluşabilecek artrit veya artralji ile herhangi bir hematüri ve/veya proteinüri ile giden böbrek tutulumu da diğer iki kriter olarak eklenmiştir ve bu sınıflandırma **“Modifiye HSP kriterleri”** olarak adlandırılmıştır. Burada palpable purpura zorunlu, diğer 4 kriterden ise en az birinin bulunması gereklidir (20, 21). Yine EULAR/PreS *The European League Against Rheumatism (Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi)* ve *Paediatric Rheumatology European Society (Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu)* ile birlikte **PRINTO (Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu)** işbirliği ile yukarıda bahsedilen tanı kriterlerinin final kriterleri (ANKARA kriterleri) olarak adlandırılan ikinci kısımda yapılan istatistiki analiz sonucunda HSP diğer çocukluk çağı vaskülitleri ile karşılaştırılmış ve özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere palpable purpura ve IgA depolanmasının her ikisinin de sensitivite ve spesifitesinin %80 üzerinde olduğu görülmüş. Oysa ACR kriterlerinden olan damar duvarında granülositlerin varlığı %26 gibi düşük bir spesifiteye sahip olarak bulunmuş. Karın ağrısının sensitivite/spesifitesi %60'dan fazla bulunurken, artrit/artralji kriterinde sensitivite %78 olarak, spesifite ise daha az olarak tesbit edilmiş. Proteinüri/hematüri kriterinde ise spesifite %70 olarak, sensitivite ise daha az olarak tesbit edilmiştir(21).

Bu çalışmada ACR kriterlerinde yaş göz önüne alınmadığında ANKARA kriterlerinin sensitivite/spesifite/eğri altındaki alan değerlendirmesinde %100 sensitif, %87 spesifik bulunmuştur.(21)

Nelson Textbook of Pediatrics'in 19. Baskısında hem ACR hem EULAR/PRINTO/PreS kriterleri belirtilmiş, ancak bu sınıflandırma kriterlerinin araştırma için olduğu, klinik tanı ile kesinleştirilmediği de bildirilmiştir (22).

## 2.1. HSP Epidemiyolojisi

HSP küçük damarları tutan yaygın Ig A vaskülitine bağlı bütün organ sistemlerinde klinik bulguların ortaya çıkabileceği çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın sıklıkla 2-10 yaşları arasında görülmektedir ve erkeklerde kızlardan yaklaşık 1.5-2 kat fazladır. Büyük serilerde yaş ortalaması 6 olarak bulunmuştur (1, 2, 23-26).

Toplumda görülme sıklığı 9-14/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Hastalık tüm yıl boyunca görülebilir. Fakat çalışmaların çoğunda kış ve sonbahar aylarında artan mevsimsel dağılıma dikkat çekilmiştir Yaz aylarında görülmesi nadirdir. (1, 2, 8, 25, 27).İskoçya’da 1995-2007 arasında yürütülmüş olan bir çalışmada yıllık HSP insidansı 20.3 -26.7 /100,000 gibi yüksek bir oran bulunmuştur. Mevsimsel değerlendirmede de yine kış mevsiminde en yüksek, yaz mevsiminde ise en düşük olarak bulunmuştur (28). Yine İngiltere’den yapılan bir surveyansta Gardner–Medwin ve ark. (3) tarafından HSP’nin yıllık insidansının; 17 yaş altında 20.4/100.000 iken, 4-6 yaş arasında 70.3/100.000’e kadar çıktığı rapor edilmiştir. Bu çalışma İngiltere’de yürütülmüş olmakla beraber, hastalar farklı etnik kökenlerden gelen çocuklardan oluşmuştur. Buna rağmen gerçek insidansın, hastalığın çoğunlukla sağlık otoritelerine bildirimini yapılmadığından dolayı, daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (29).Batu ve Özen’in yazdıkları derlemede de (30) insidans için “**en az**” 13/100.000 denilerek bu konuya dikkat çekilmektedir.

Hastalıkta aile hikayesi genellikle negatiftir ve ailenin diğer fertleri nadiren etkilenmiş bulunur. 131 hastalık bir seride yalnızca bir etkilenmiş kardeş saptanmıştır (31) Zhang ve ark yayınladıkları çalışmada iki ailede ikişer kardeşte HSP tesbit etmişler, ayrıca 1960’tan 2006’ya kadarki dönemde ailesel HSP vakalarının bildirildiği toplam 9 yayın olduğunu belirtmişlerdir (32). Aynı aileden 3 kardeşin sunulduğu ve HSP ile hepatit B ilişkisini bildirmiş bir yayın da mevcuttur (33).

## 2.2. HSP Etiyolojisi

HSP etiyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir; ancak hastalığın immun kompleksler ile ilişkisi olduğu genel bir kabuldür (2, 12)

Hastaların %30-50’sinde hastalıktan 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Bu noktada üzerinde en çok durulan

mikroorganizma streptokoklardır. Grup A  $\beta$ - hemolitik streptokok (GABS) bu mikroorganizma cinsinin en sık rastlanan alttürüdür.

İlk olarak Gairdner ve ark. (34) 1948 yılında HSP ile GABS'ın ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada HSP hastalarının %50'sinde GABS boğaz kültüründe pozitifken, kontrol grubunda bu oran sadece %10 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan sonra yapılan araştırmalarda GABS pozitif boğaz kültürleri %10-30 civarında pozitif bulunmuştur (8, 31, 35, 36).

El Sheyyap ve ark.(37) tarafından yapılan çalışmada ise; HSP'li çocukların yaklaşık yarısında GABS ürettiği ve antistreptolizin O (ASO) titrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunduğu gösterilmiştir (Sırasıyla %49 ve %16). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise HSP nefriti olan bazı hastaların glomerüllerinde GABS antijenine rastlandığı rapor edilmiştir (38).

Ayrıca çeşitli yayınlarda HSP ile ilişkili olabilecek GABS dışında da pek çok bakteri ve virüs bildirilmiştir. Bunların arasında Mikoplazma pnömonia, HIV, Hemophilus influenza, Legionella, Salmonella, Shigella, Mikobakterium tuberkülosis gibi bakteriler ve Epstein Barr virus, Parvovirus, Adenovirus, Hepatit A ve B, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği virusleri yer alır (1, 2, 39-43). Ancak kontrol grubu ile spesifik bir patojene yönelik yapılan çalışma sayısı da azdır.

Mesela Ferguson ve ark. (44) tarafından parvovirus B19'a yönelik yapılan kontrollü çalışmaya kadar çeşitli vaka raporları (40, 45, 46) HSP ile parvovirus B 19 ilişkisini göstermeye çalışmış, ancak bu çalışmada kontrol grubu ile HSP'li çocuklar arasında Parvovirus B19 insidansında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Diğer taraftan mikroorganizmalar dışında aşılarda (kızamık, kolera, tifoid, sarı humma), gıda alerjileri ve böcek ısırılmaları, ilaçlar, soğuk, travma ve Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) gibi birçok faktörün de hastalığı tetiklediği ileri sürülmüştür (1, 42, 47).

50000 kişilik bir kohorta sahip; Goodman ve ark.'nın (48) 2010 yılında yaptıkları çalışmada, HSP ile meningokokkal aşılama arasında bir ilişki bulunmamıştır. Urso ve ark.,(49) ile Watanabe ve ark. (50) ise, H1N1 aşılmasını takiben HSP olguları bildirmişlerdir.

Sebepler olduğundan şüphelenilen ilaçlar arasında enalapril, lizinopril, florokinolonlar, ranitidin, karbamazepinler, aspirin sayılabilirse de; tüm bu literatüre rağmen, kesin olarak HSP'ye kesin yol açtığı bilinen bir mikroorganizma, ajan, ilaç

vb... gösterilememiştir(51-56).

### 2.3. HSP'de Genetik Yatkınlık

“Eğer HSP sık görülen çocukluk çağı patojelerinin yol açtığı bir hastalık ise, neden bu patojenlerle temas eden çocukların sadece bir kısmı bu hastalığa yakalanmaktadır ve bunların da neden sadece bir kısmı HSP nefriti geliştirmektedir?” sorusundan yola çıkılarak HSP'de genetik yatkınlığa dair araştırmalar yapılmıştır. İspanya , İtalya ve Türkiye'den yapılan çalışmalar HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*11 and HLA-DRB1\*14 alellerinin HSP yatkınlığına neden olduğunu bildirmişlerdir (27, 57-60).

Türkiye'den yapılan bir diğer çalışma HLA A2, HLA A1 ve HLA B35 alellerinin de HSP riskini arttırdığını göstermiştir (61). İspanya'dan yapılan bir diğer çalışma ise, HLA B35 alelinin nefrit riskini arttırdığını ancak HSP riskini arttırmadığını göstermiştir (62).

HSP, FMF'in bir parçası-komponenti de olabilir. Şöyle ki, FMF'li hastaların %7'sinde HSP vardır (63). İsrail ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda FMF'in sorumlu geni olan MEFV'deki mutasyonların HSP'li hasta popülasyonlarında, sağlıklı insanlara nazaran daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak bu mutasyon diğer ülkelerdeki HSP'li hastalarda bu iki ülkedeki kadar yüksek değildir (64-67). Burada değinilmesi gerekli bir diğer konu da FMF'in nötrofil aktivasyonu ve serozal yüzeylere yoğun nötrofil göçü ile seyreden bir klinik oluşunun yanında, HSP'nin de küçük damarlarda yoğun nötrofil infiltrasyonu ile seyretmesidir. FMF kolşisin ile etkili bir şekilde tedavi edilebilirken, HSP'de kolşisinin işe yaradığını gösteren sınırlı sayıda vaka raporu mevcuttur, ancak sistematik bir çalışma henüz yayınlanmamıştır (68, 69).

HSP'de böbrek tutulumu riskinin değerlendirildiği iki derleme çalışmasında proinflamatuvar sitokinleri, hücre adezyon moleküllerini ve endotelial hücre aktivasyonunu kodlayan genlerdeki polimorfizmlere bakılan makaleler değerlendirilmiştir. Daha çok TNF- $\alpha$  (Tümör nekrozis faktör  $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  (İnterlökin 1 $\beta$ ), IL-8 (İnterlökin 8), TGF- $\beta$  (Transforming growth faktör  $\beta$ ) ve VEGF (Vasküler endotelial growth faktör) üzerinde çalışılmıştır. Ancak çalışmaların örneklem sayısının azlığı gibi defektleri mevcuttur.(64, 67).Çalışılan bazı gen polimorfizmleri

ile HSP'deki klinik sonuçları Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. HSP ve gen polimorfizmi

<b>ÇALIŞILAN MOLEKÜL/GENETİK POLİMORFİZMİ</b>	<b>SONUÇ</b>
<b>Mannoz bağlayıcı lektin (MBL)</b>	MBL ve MBL ilişkili serin proteaz (MASP-1) HSP'deki glomerüler lezyonlarda tesbit edilmiştir.
<b>Anjiyotensin converting enzim (ACE)</b>	ACE polimorfizmi ile HSP nefriti arasında ilişki bulunamamıştır (70-72).
<b>Vasküler endotelial growth faktör (VEGF)</b>	VEGF polimorfizmi böbrek tutulumuna yatkınlık yaratmaktadır (73).
<b>IL-1 reseptör antagonisti (IL1-Ra)</b>	IL1-Ra polimorfizmi HSP nefritine yatkınlık yaratmaktadır (74).
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	IL-1 $\beta$ polimorfizmi HSP nefritine yatkınlık yaratmaktadır (75).
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	TNF- $\alpha$ G-308A polimorfizmi HSP ile ilişkili bulunmamıştır (76).
<b>IL-8</b>	IL-8 polimorfizmi HSP nefritine yatkınlık yaratmaktadır (77).
<b>PAX-2 (Paired box-2 geni)</b>	PAX-2 geni polimorfizmi HSP nefritine yatkınlık yaratmaktadır (78).
<b>Hücre adezyon molekülleri</b>	ICAM-1 469 K/E kodonunu taşımayan hastalar ciddi gastrointestinal sistem komplikasyonu geliştirmeye yatkındırlar (79).

#### 2.4. HSP'de Patogenez-Patofizyoloji

HSP'nin altta yatan patolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Pek çok organ sisteminde ortaya çıkan inflamatuvar olay; küçük arter ve kapillerlerde dolaşan IgA immun komplekslerin subendotelyal depolanması ile başlayan lökositoklastik vaskülitir. Oluşan immun komplekslerin damar duvarında kompleman sistemini aktive ederek inflamasyonu başlattığı öne sürülmektedir (80-82).

HSP'de genel anormallik IgA ile ilgilidir. Hastalığın başlangıcında pek çok çocukta yüksek IgA ve normal IgG, IgM, IgD düzeyi saptanmaktadır. Kanda IgA taşıyan lenfositler belirgin artmıştır (1, 81-83).

IgA tüm vücudun dış salgılarında bulunan başlıca immunglobulindir. Serum IgA'sı %90 monomeriktir. Öte yandan salgılarda bulunan IgA ise çoğunlukla polimeriktir. IgA'ya ait dimer ya da polimerler J zinciri denilen bir bağlayıcı polipeptid içerirler. Glandüler epitel hücrelerinde sentezlenen sekretuar komponent, lokal bağışıklığı sağlamak için mukozal yüzeylerdeki dimerik IgA'ya bağlanır ve daha stabil hale gelir. IgA'nın her iki alt sınıfı (IgA1 ve IgA2 ) serum ve salgılarda mevcuttur. IgA1 serum IgA'nın %90'nını oluşturur. Serum IgA'sı bronşial, üriner, gastrointestinal mukozal bölgedekiler kadar, kemik iliği dalak ve periferik lenf bezlerindeki B hücrelerinden de kaynaklanır. Bu bölgelerdeki hücreler monomerik ve polimerik IgA formları oluşturacak kapasitededirler ve T helper ve T supresör hücrelerin etkisi altındadırlar. Barsak lamina propriası bu katkının önemli miktarını sağlarken, burada üretilen monomerik IgA'nın ancak çok az bir kısmı lenfatik sistemle dolaşıma katılır. Polimerik IgA ise tercihen katabolize olduğu karaciğere doğru portal sistemle taşınır (84, 85).

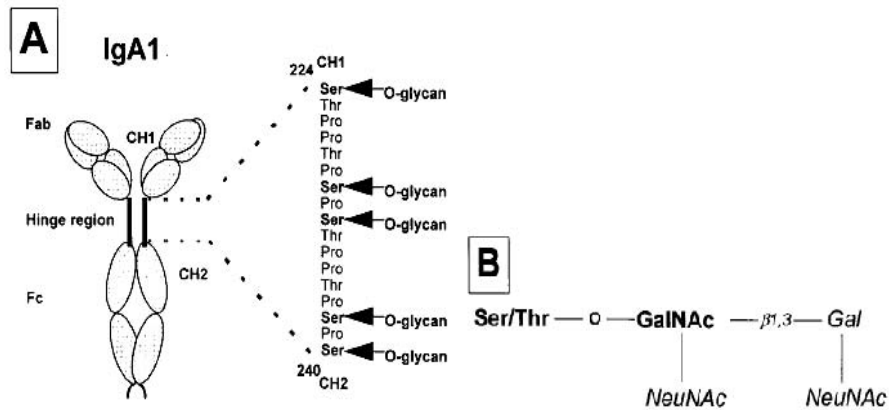
Serum IgA konsantrasyonu yanısıra IgA sınıfı antikorlar da (IgA RF: Romatoid faktör, IgA ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, IgA AECA: Antiendotelial sitoplazmik antikor) artmıştır. 20 HSP'li çocukta yapılan bir çalışmada; hasta grubunda IgA AECA belirgin yüksek bulunurken kontrol grubunda saptanmamıştır. IgG ve IgM AECA hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (86).

IgA1, IgA2'den farklı olarak bir menteşe (hinge) bölgesinde çoklu O-linked

galaktozilasyon sitesi içermektedir (87) ve bu galaktozilasyonun anormal oluşu IgA1'in HSP patogenezindeki olası rolünü açıklamaktadır (87).IgA'nın anormal galaktozilasyon mekanizması Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Lau ve ark. (88) nefritli HSP hastalarında nefrit olmayanlara oranla menteşe bölgesinde galaktoz içeriğinde azalmanın olduğunu bildirmişlerdir. Yine Lau ve ark'nın (89) yaptıkları derlemede anormal galaktozilasyonun patogenezdaki rolü yanı sıra dikkat çektikleri bir diğer konu HSP nefriti ile IgA nefropatisinin birbirlerine benzerlikleridir. Davin ve ark. (90) HSP nefriti ve IgA nefropatisi arasındaki farkları değerlendirdikleri çalışmalarında, klasik klinik bulguların dışında HSP nefritinin en sık görüldüğü yaş grubunun daha düşük olması ve HSP nefritinin akut böbrek yetmezliği, masif proteinüri ile daha sık başvurması gibi iki fark belirlemişlerdir.

IgA nefropatisi olan erişkin hastaların %30'unda HSP'ye benzeyen döküntü ve eklem belirtileri de görülür. Her iki bozuklukta yüksek IgA seviyeleri ve benzer IgA değişiklikleri (yüksek IgA, IgA1IC, IgAfibrinonektin agregatları, dolaşımdaki aberant glikozile IgA) dikkati çeker ve renal biyopsi bulguları aynıdır. Ancak bu galaktozilasyon mekanizmasındaki defektlerin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Bir diğer soru da bu galaktozilasyonun her iki hastalıkta da ilerleyen ve kendiliğinden düzelmeye görülen süreçte ortadan kalkıp kalkmadığıdır. Bu sorunun cevabı bulunduğu HSP patogenezinde IgA'nın rolü daha iyi anlaşılacaktır.



(Şekil 2.1) **IgA'nın inkomplet galaktozilasyonu**; IgA'nın tam olmayan galaktozilasyonu IgA-lektin, IgA1-IgG veya IgA1-IgA1 oluşumunu artırır. HSPN'li hastalarda galaktozile IgA1 gösterilmektedir. Fakat renal tutulumu olmayan hastalarda görülmez (91)



Zhou ve ark.(92) 120 HSP'li ve 31 IgA nefropatili hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında glomerüler global sklerozu IgA nefropatisinde %35,5 ve HSP'de ise sadece %3,1 oranında, mezengial sklerozu IgA nefropatisinde %41.9 ve HSP'de %6,3 oranında, endotelyal proliferasyonu IgA nefropatisinde %29, HSP'de %65,6 oranında saptamıştır. Bu çalışmada ortalama 20 ay süresince izlenen HSP'lilerin %72,5'unun ve ortalama 34 ay izlenen IgA nefropatilerin %19,4'unun tam remisyona girdikleri bildirilmektedir. Son görüşler HSP nefriti ile IgA nefropatisinin olasılıkla aynı immun anormalliklerle seyreden iki farklı hastalık olduğu şeklindedir.

## **2.5. Kompleman Sistemi ve HSP**

HSP nefritli hastalarda ve IgA nefropatili olanlarda IgA birikimi genellikle C3, properdin ve MAC (membrane attack complex) ile ilişkilidir (93, 94).

Kompleman aktivasyonu hem alternatif hem de lektin yollarından olmaktadır. Hisano ve ark(95). yaptıkları çalışmada IgA nefritli hastalarda mezangiumda C3c, C4, MBL, ve MASP-1 (Mannoz bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz) immunohistolojik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda C1q birikimi mevcut değildir. Bu da kompleman sisteminin hem alternatif hem de lektin yollarından aktive olduğunu göstermektedir. HSPN olan ve sadece IgA1 depolanması olan diğer bazı hastalarda da C3c mevcuttur fakat C4, MBL, ve MASP-1 görülmemiştir. Bu durum, bu hasta grubunda kompleman sistemin sadece alternatif yoldan aktive olduğunu göstermektedir. Ek olarak lektin yolağının da aktive olması ile HSPN gelişimi ve hastalardaki idrar anormallikleri ilişkilendirilmektedir(95, 96). IgA nefritinde C4d ile pozitif mezangial boyanma gösteren hastalar komplemanın lektin yolağının aktive olduğunu göstermekte ve kötü böbrek prognozu ile ilişkilendirilmektedir (97). Ancak bu prognozun neden daha kötü olduğu tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Önesürülen mekanizma MBL ile komplemanın lektin yolağının inflamasyon mediatörlerinin salınımında rol oynadığıdır (96).

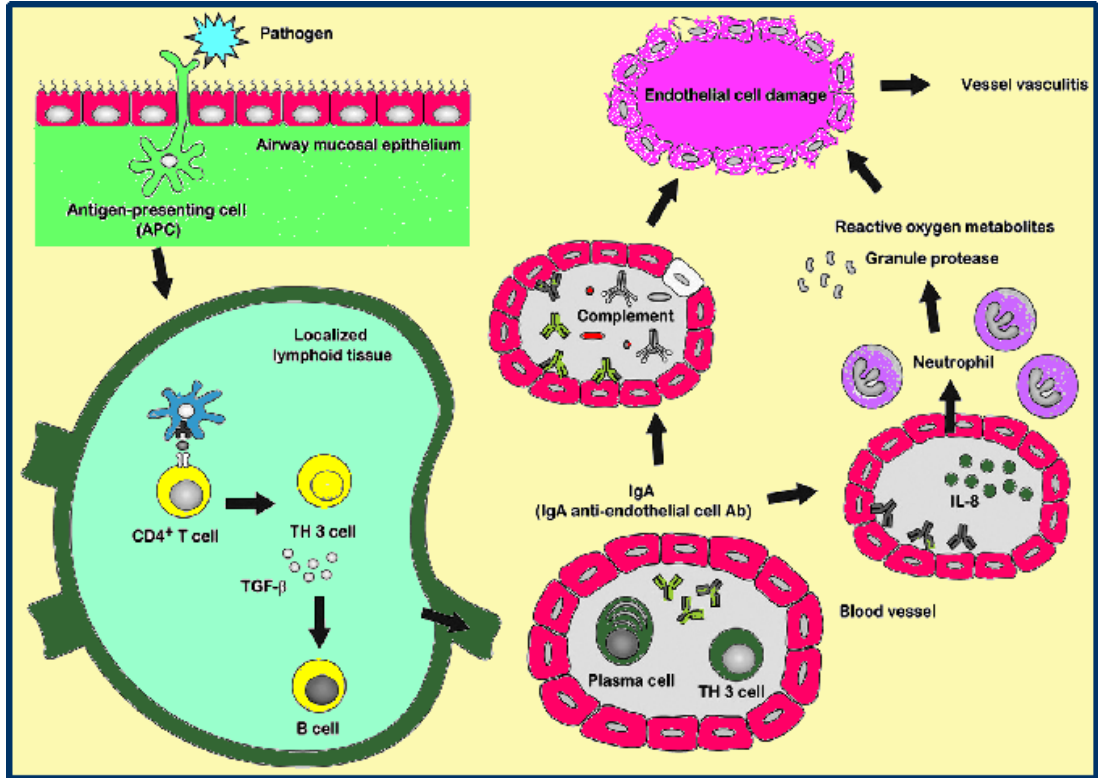
## **2.6. Koagülasyon Sistemi ve HSP**

HSP bir vaskülitir ve vasküler duvarda hasar oluşumu, vasküler tromboz için bir gerekliliktir (98, 99). Bundan dolayı, HSP'li hastalarda koagülasyon sisteminin incelenmesi, hastalığın patofizyolojisinin araştırılmasında önemi bir aşama teşkil etmektedir (100, 101). HSP'de, her ne kadar hafif bir faktör 13 düzey düşüklüğü

haricinde rutin koagülasyon testleri genelde normale de (102); Brendel-Müller ve ark. (103) yaptıkları çalışmada HSP'li hastalarda koagülasyon sisteminin aktive olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmanın retrospektif oluşu, hasta sayısının azlığı kontrol grubunun olmayışı gibi birtakım eksikleri söz konusudur. HSP ve koagülasyon sistemi aktivasyonu ilişkisinden yola çıkılarak, fibrinolitik sistem aktivasyonu ve hiperkoagülabilitenin endotelial hasara yol açıp, HSP nin patogenezinde rol oynadığı da söylenebilir. Bu diğer kutanöz vaskülitler için de öne sürülen bir hipotezdir (98, 99, 104). Hem IgA nefropatisinde hem de HSP'de dolaşımdaki prostoglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) sentezi inhibe edilerek plazminojende fonksiyonel ve kantitatif olarak defekt oluşur. Bu defekt HSP'de fibrin stabilizan faktör (FXIII) azalmasına ve von Willebrand faktör plazma düzeylerinin artmasına neden olarak fibrinin intraglomerüler alanda birikmesine yol açar (100, 105).

## 2.7. Alerji-HSP İlişkisi

Birçok çalışma HSP ile hipersensivite arasındaki ilişkiyi göstermektedir. HSP'de yüksek IgE seviyeleri tespit edilmektedir. IgA nefropatisinde de IgE plazma seviyelerinin yüksekliği gösterilmiştir (106). Yüksek plazma IgE düzeylerine steroidde yanıtı proteinüri ve orta dereceli histolojik değişiklikleri olan hastalarda daha sık rastlanılmaktadır (84). HSP'nin lökositoklastik bir küçük damar vaskülit oluşu paralelinde patofizyolojisi araştırılmış ve spesifik genetik altyapısı olan bireylerde büyük oranda üst solunum yollarından giren A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) mukozal bariyeri geçtikten sonra antijen sunan hücreler tarafından (APC) CD4+ T lenfositlere tanıtıldığı ve bunun akabinde oluşan (transforming growth factor- $\beta$ ) TGF- $\beta$  sekrete eden bir CD4+ T lenfosit alt grubu tarafından B hücrelerinin uyarıldığı ve bu B hücrelerinin IgA salgılayan plazma hücrelerine farklılaşması ile salgılanan IgA'nın da endotel hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek alternatif kompleman yolunu aktive edip damar hasarı oluşturduğu, diğer taraftan yine IgA tarafından uyarılan endotel hücrelerinin ürettiği IL8'in de tetiklediği nötrofil aktivasyonu ile damar endotel hücresinde hasar oluşturduğu ve vaskülit geliştiği öne sürülmüştür (67) (Şekil 2.2)



Şekil 2.2.HSP immünobiyojisi.

Son zamanlarda bir Grup A hem streptokok antijeni olan (nephritis-associated plasmin receptor)NAPLr'nin HSPlı hastalarda glomerular mezangiumda biriktiği gösterilmiştir. Bu da yine GAS'ın HSP nin başlamasında ya da doğal seyrinde önemli bir rolü olduğunu vurgulamaktadır (38, 107, 108).

Enfeksiyonların patogenetik mekanizmayı nasıl tetiklediğine dair 4 farklı hipotez geliştirilmiştir(109):

**Molecular mimicry**(taklit) hipotezinde; bazı mikroorganizmaların insanlardaki küçük damarlarla ortak epitoplara taşıdığı ve vücut mikropla karşılaşınca oluşan humoral ve hücreli immün yanıtın damarlarla çapraz reaksiyona gireceğini savunulmaktadır.

**Bystander activation** hipotezinde; patojenler nonspesifik inflamasyona yol açarak doku hasarına neden olmakta ve bu arada normalde bağışıklık sistemiyle hiç karşı karşıya kalmamış olan bazı otoantijenlerin sekestrasyonuna neden olmaktadır.

**Altered self** hipotezinde; mikrop direkt olarak damarlardaki proteinlerle etkileşime geçerek immün sistemi aktive edip yeni bir neo antijen oluşmasına neden olmaktadır.

**Süperantijen** hipotezinde ise; streptokok ve bazı virüsler antijen presenting cell tarafından prezentasyona ihtiyaç duymayan süperantijenler oluştururlar. Bu antijenler direk olarak T hücrelerini aktive edebilirler.

HSP'de patogeneze sorumlu olan tek bir mikroorganizma bulunamayışı da bu durumla açıklanabilir. Muhtemelen pek çok farklı ajan ortak yolları tetikleyerek küçük damarlarda inflamasyon oluşmasına neden olmaktadır.

HSP'li çocuklarda nonspesifik proinflamatuvar sitokinlerin kontrol grubuna ya da konvelesan dönemde olanlara göre artmış olduğu gösterilmiştir (TNF- $\alpha$ , IL6 gibi). Hatta renal tutulumu olanlarda düzey en yüksek bulunmuş, deride de TNF- $\alpha$  birikimi gösterilmiştir. Etkilenmiş derinin epidermal yüzeyinde immünohistokimyasal çalışmalarla granüler ve intrasellüler bir şekilde TNF- $\alpha$  birikimi olduğu gösterilmiştir (86, 110).

Ayrıca IL-8 düzeyi yüksek bulunmuş ve bir çalışmada HSP'li hastalardan elde edilen IgA'nın IL-8 salınımını uyardığı gösterilmiştir.

Vasküler endotelial growth factor (VEGF): mikrovasküler geçirgenliği arttıran potent bir growth faktördür. Vaskülogenezis ve anjiyogenezisde anahtar rol oynar. Akut HSP de ve bazı vaskülitlerde (kawasaki, behçet ve wegener) yüksek bulunmuştur (111).

Reaktif oksijen metabolitleri yüksek oranda reaktif ve destrüktif moleküller olup sistemik vaskülitin ve renal hasarın patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. HSP de lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (112-114).

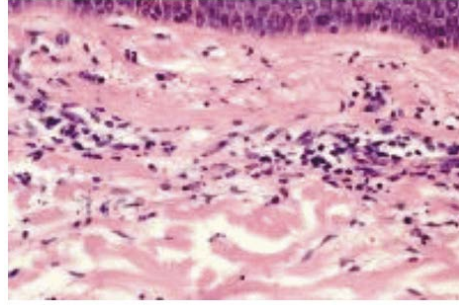
Sistinil lökotrien araşidonik asitten sentezlenen ve astım patogenezinde rol alan potent bir proinflamatuvar ajandır ve HSP'li hastaların idrarında yüksek bulunmuştur (115).

Sonuçta bahsi geçen bütün bu mediatörlerin bir şekilde akut HSP'de bir rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak patogeneze spesifik rolleri ve birbirleri ile olan ilişkileri kesin bir şekilde tanımlanamamıştır. HSP için kesin bir hayvan modeli oluşturulamamasının bu eksik tanımlamada önemli olduğu muhakkaktır. Bu konuda da en önemli problemlerden biri insan IgA'sının kendine özgü yapısıdır (116).

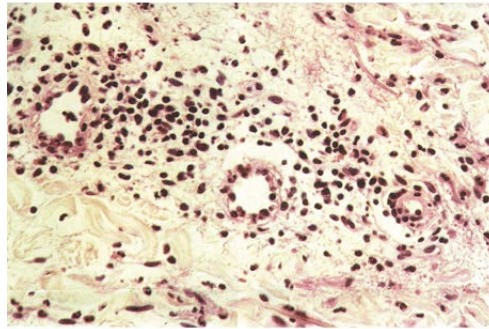
## **2.8. HSP Histopatolojisi**

HSP küçük damarların (arterioller, venüller, kapillerler) lökositoklastik

(lezyonun olduğu dokuda beyaz kürelerin parçalanması ve ortaya çıkan nükleer debrisin gözlenmesi) ve nekrotizan vaskülitidir. Deri, renal ve gastrointestinal sisteme ait bulgular aseptik vaskülitin yarattığı klinik sonucunda oluşmaktadır. Hastalıktan etkilenen damarların çevresi polimorfonükleer lökositler, mononükleer hücreler, eozinofiller ve eritrositlerle çevrilidir(117, 118) (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5).



Şekil 2.3. Lökositoklastik vaskülit (giemza boyası X 100) (118)



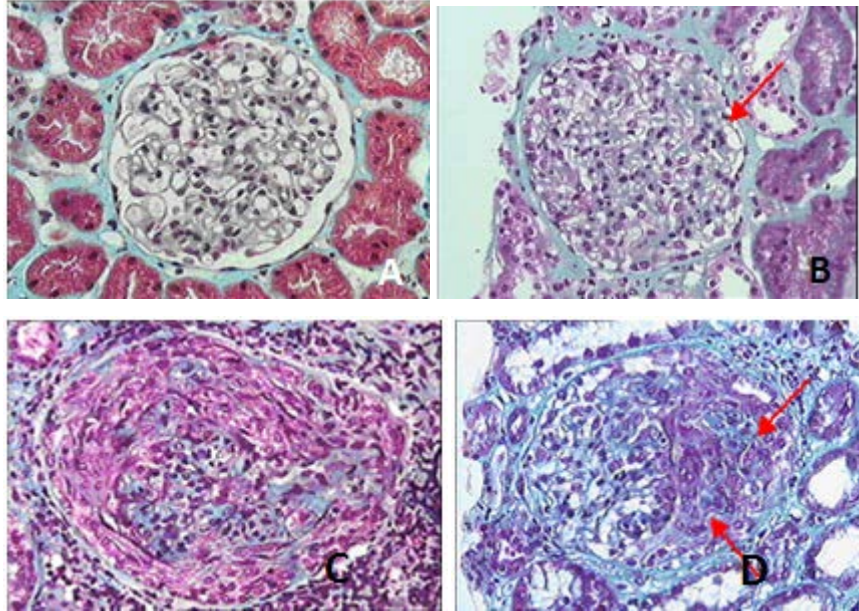
Şekil 2.4. Lökositoklastik vaskülit (hematoksilen-eozin boyası X100) (118)

Cilt biyopsisi en güvenilir tanı yöntemidir ancak sadece tanıda şüphe varsa alınması önerilmektedir, yani nadiren gerek duyulmaktadır. Ancak deri bulguları çok atipik ise ya da ağır renal tutulumdan şüpheleniliyorsa yapılabilir (21, 118).

Tutulan damarda ve çevresinde fibrinoid nekroz, nükleer artıklar, ödem, şişmiş kollajen fibriller, iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenir. Kapiller ve venüllerin içinde trombosit trombüsleri gözlenmektedir. Derinin lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden alınan biopsi örneklerinin direkt immunfloresan mikroskopi ile incelenmesinde %70'den fazlasında IgA ve C3 birikimi gösterilebilir. Bunların dışında diğer Ig'ler, fibrin, fibrinojen birikimi de bulunabilir. IgA depolanması da eğer biyopsi lezyonun tam ortasından alınmışsa gösterilemeyebilir. Çünkü proteolitik enzimler o bölgede IgA yı parçalamaktadırlar (118-120).

HSP'de primer renal lezyon endotelial ve mezenkimal hücrelerin her ikisini de tutan proliferatif glomerulonefrittir. Mezengial hücrelerde ve matrikste fokal ve segmental tutulum vardır. Yani glomerüllerin bir kısmı olaya katılmıştır ve sadece bir veya iki segmentinde mezengial proliferasyon vardır. Az sayıda hastada yaygın değişiklikler görülür. Glomerüller polimorfonükleer hücrelerle infiltredir. En yaygın görülen lezyon hafif, fokal ve segmental mezengial proliferasyondur (121)

Şiddetli vakalarda Bowman kapsül hücrelerinin proliferasyonu sonucu kresent (yarım ay) oluşur. HSP çocuklarda görülen kresentik glomerulonefritin en sık nedenidir. %50'nin üzerinde kresent oluşumu kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir. HSP nefritinin sınıflandırılması da bu lezyonların ciddiyet derecesine göre yapılmaktadır (121).



Şekil 2.5.HSP'de glomerular lezyonlar

A)Minimallezyonlar

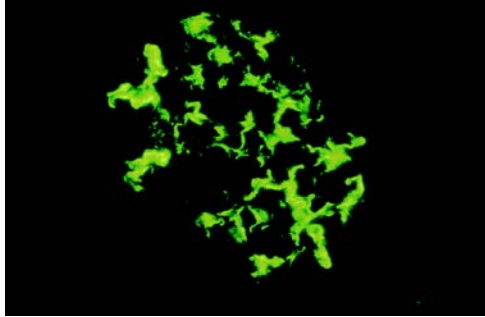
B) Mezangialproliferasyon

C) %50 glomerulonefrit

D)80-100% glomerulonefrit ve kresent

Böbrek biyopsilerinden immunfloresan yöntemle mezengiumda IgA ve C3 saptanmaktadır. IgM ve IgG depolanması ise daha az oranda bildirilmektedir. C4 ve C1q depolanması ise genelde yoktur. %60-70 vakada fibrinojen boyanması da gösterilmiştir (121).

Işık mikroskopisinde belirgin fokal değişiklikler olmasına rağmen immunfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir. IgA birikimleri tipik olarak mezangiumda, bazen de kapiller duvarlardadır(90, 122).



Şekil 2.6.Mezangium ve glomerüllerde kısmi boyanmanın görüldüğü floresan mikroskopi (90, 122).

Barsaklardan alınan biyopsilerde de yine lökositoklastik vaskülit ve submukozal damarlarda IgA depolanması görülmüştür(6).

Renal biopsi bulguları “Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması” (ISKDC) grubunun morfolojik sınıflamasına göre 6 gradedir (123) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. HSP’de böbrek biyopsi morfolojik sınıflaması

<b>Grade 1:</b> Minimal glomerüler değişiklikler	
<b>Grade 2:</b> Mezengioproliferatif glomerülonefrit	a) Fokal mezengial proliferasyon
	b) Diffüz mezengial proliferasyon
	c) Diffüz endekapiller proliferasyon
<b>Grade 3:</b> Glomerüllerde kresent oluşumu <%50	a) Fokal mezengial proliferasyon
	b) Diffüz mezengial proliferasyon
<b>Grade 4:</b> Glomerüllerde kresent oluşumu %50-75	a) Fokal mezengial proliferasyon
	b) Diffüz mezengial proliferasyon
<b>Grade 5:</b> Glomerüllerde kresent oluşumu >%75	a) Fokal mezengial proliferasyon
	b) Diffüz mezengial proliferasyon
<b>Grade 6:</b> Membranoproliferatif glomerülonefrit	

İmmunofloresan mikroskopide karakteristik tanı koydurucu bulgular C3, fibrinojen, çift hafif zincir ve daha nadir IgG ve IgM’in eşlik ettiği granüler mezengial IgA depolanmasıdır. Elektron mikroskopide elektron yoğun depolanma mezengial bölgededir. Aktif hastalıkta, daha fazla ve büyük mezengial depolanma, kapiller duvar tutulumu (küçük subendotelyal ve küçükten büyüğe hörgüç şekilli subepitelyal depolanma) görülür. Glomerüler hasarın derecesine bağlı olarak değişen visseral epitel hücrelerin ayaksı çıkıntı oluşumu, kapiller bazal membran incelmeleri,



kalınlaşması ve lamellenme görülür (124).

## **2.9. Klinik Bulgular**

HSP, hastalığın tipik bulgularının birlikte ortaya çıkmasıyla akut veya çeşitli belirtilerin günler-haftalar içinde birbirlerini takip ederek ortaya çıkmasıyla yavaş bir başlangıç gösterebilir. Hafif ateş ve yorgunluk etkilenen çocukların yarısından fazlasında mevcuttur. HSP’de görülen döküntü ve klinik semptomlar deri, gastrointestinal sistem ve böbreklerin akut küçük damar vaskülitinin sonucudur.

## **2.10. HSP’de Cilt Bulguları**

Olguların tümünde görülen deri döküntüsü HSP için karakteristiktir ve tanıda mutlaka bulunması gereklidir. Hastaların %55-70’inde HSP’nin ilk bulgusu deri döküntüleridir(1, 125).

Klasik lezyonlar başlangıçta pembe, basmakla solan makulopapüler döküntü tarzındadır. Daha sonra basmakla kaybolmayan peteşi, purpura ve palpabl purpuraya dönüşür. Purpuranın nedeni küçük damarlarda oluşan lökositoklastik inflamasyona bağlı minör kanamalardır. Purpurik alanlar kırmızıdan mora doğru renk değiştirir. Pas rengi ve kahverengine döndükten sonra solarak kaybolur. Döküntüler 3-4 gün içinde solar, yerlerinde gelişen koyu kahverengi lekeler 10-15 gün kadar devam eder. Bazı hastalarda yeni döküntüler 3-4 aya kadar ortaya çıkabilir. Bazen lezyonlar peteşial, ürtikeryal, büllöz özellik gösterebilir. Büller bir alanda birleşerek yüzeysel ülserler oluşturabilir. Ciddi vakalarda hemorajik purpura ve nekrotik lezyonlar ön planda olabilir. Ayrıca eritema multiforme veya eritema nodosum şeklinde lezyonlara da rastlanabilmektedir. Lezyonlar nadiren kaşıntılıdır (13, 126).



Şekil 2.7 HSP’de cilt bulguları

Purpurik döküntüler simetrik olarak kol ve bacakların ekstansör yüzünde ve gluteal bölgede bulunur. Lezyonların diğer bir özelliği ise basınca maruz kalan bölgelerde örneğin çorap lastiği, kemer gibi yerlerde daha belirgin olmasıdır. 2 yaşın altındaki çocuklarda üst ekstremiteler, gövde ve başta tutulum görülebilir. Cilt damarlarında oluşan hasar döküntüden önce anjiyoödem ile ortaya çıkabilir. Ödem göz kapağı, dudaklar, saçlı deri, el ve ayak sırtında, omurga üzerinde, skrotumda belirgindir (13).

### 2.11. HSP’de Eklem Bulguları

Henoch-Schönlein purpurada eklem ağrısı, hassasiyet veya şişlik vakaların %70-80’inde akut dönemde saptanmaktadır(127). Eklem tutulumu çoğunlukla oligoartikülerdir. Diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemlerde periartiküler şişme ve ağrıya görülmektedir. Eklem ağrısına nedeniyle yürüme güçlüğü görülebilir. Ödem sıvısı seröz vasıflıdır. Eklem bulguları birkaç günde deformite ve

eklem hasarı bırakmadan kaybolur. Ancak hastalığın tekrarlayan akut ataklarında tekrar ortaya çıkabilir(13, 128, 129).

## 2.12. HSP ve Gastrointestinal Sistem

HSP’de gastrointestinal sistem (GİS) bulguları vakaların %53-76’sında saptanmaktadır ve çocuklarda yetişkinlerden daha fazla görülür (1, 2, 4, 5, 31, 42, 127, 130).

En tipik bulgu yemeklerden sonra artan diffüz karın ağrısıdır ve barsak iskemisine benzer, ancak kusma , hematemez, hematokezya ve melena da sıktır (1, 5, 6, 19).İnvajinasyon % 0,7-13,6 hastada bildirilmiştir. Genellikle barsakta kanamanın başladığı bölgede ortaya çıkmaktadır. 5-7 yaş arası çocuklarda daha sıktır (5, 7, 8, 131). Yaşla birlikte görülme sıklığı azalır. Klinik tablo bağırsak obstrüksiyonuna benzer, bazen ele gelen palpable kitle de olabilir. Invajinasyonun görüldüğü yerler olarak sıkileo-ileal (% 51) ardından, ileo-kolik (% 39), ve nadirenjejuno-jejunal(% 7) bildirilmiştir. Kolo-kolik invajinasyonvakaları ise çok nadirdir. Çok şiddetli veya çok uzun süreli karın ağrısı olan her hastada mutlaka invajinasyon akılda tutulmalı ve cerrahi konsültasyon istenmelidir. İnvajinasyon sonucu tam obstrüksiyon, yaygın barsak nekrozu ve beraberinde perforasyon gelişebilir (1, 7, 31). Japonya’da yapılan bir çalışmada 261 HSP hastasının gastrointestinal bulguları değerlendirilmiş ve %17.6 sında aşikar veya gizli gastrointestinal kanamanın varlığı tesbit edilmiştir(5). Saulsbury ve ark.’nın (2) yaptığı çalışmada ise, hastaların %33’ünde GİS kanaması mevcuttur.

GİS yakınmaları genelde deri bulgularını takiben ortaya çıkar. Döküntüler henüz ortaya çıkmamışken gastrointestinal semptomların varolması ve hastanın başvuru şikayetini bu durumun oluşturması, HSP tanısının konmasındaki en önemli zorluklardan biridir (132-135). Bundan dolayı bazı çocuklarda hastalığın başlangıcında klinik özellikler akut batın tablosu gösterebilmekte ve hatta hastalara laparotomi yapılmaktadır. Türkiye’de yapılan 116 hastalık bir seride iki hastaya laparotomi yapılmak durumunda kalınmış, bunlardan biri akut batın tablosu nedeni ile diğeri ise intussepsiyona bağlı olarak yapılmıştır(136).

Yine Hollanda’dan yayımlanmış bir vaka raporunda 7 ve 9 yaşlarında iki kız hasta döküntülerden önce karın ağrısı kliniği ile başvurmuşlar ve ilkine kolonoskopi,

ikincisine de appendektomi yapılmak durumunda kalınmış, daha sonra ortaya çıkan döküntüler, klinisyenleri HSP'ye yönlendirmiştir (137). Barsak duvarında kanama ve ödem saptanması, büyümüş mezenkimal lenf bezleri, peritoneal sıvı ,akut karın ağrısı için gereksiz laparotomileri önleyebilir.

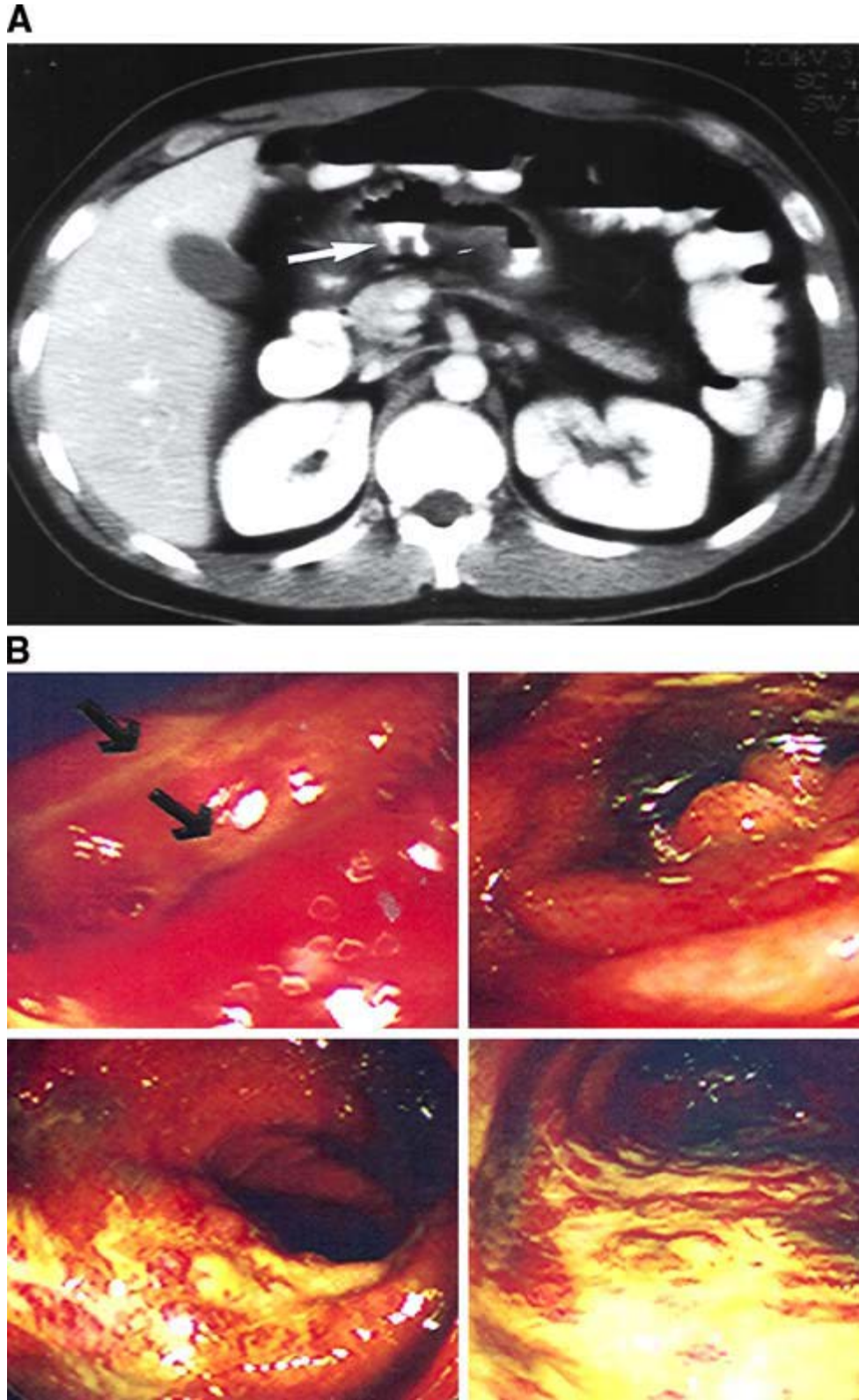
HSP'de nadir görülen bir komplikasyon gastrointestinal sistemden protein kaybı ile seyreden “**protein kaybettiren enteropati**”dir. Genellikle ileri yaşlardaki hastalarda görülmektedir (138). Hemorajik pankreatit ve steatore (103, 139), hepatosplenomegali, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksüda, safra kesesi hidropsu, psödomembranöz kolit (140), üreterit (141),geç dönemde iskemik striktüre bağlı ince barsak striktürü HSP'de görülen GİSkomplikasyonları arasında yer alır (80). GİS tutulumuna bağlı ileit ve enteroenteral fistül gelişebildiği de bildirilmiştir (142).

HSP'de GİS tutulumunda endoskopi, USG, direkt cerrahi eksplorasyon kullanılabilir yöntemlerdir. Barsak perforasyonu düşünülen hastalarda direkt karın grafisi kullanılabilir (5).

Baryumlu kontrast radyografi ile mukozal kıvrımlarda kalınlaşma, barsak anslarının birbirinden ayrılması ve dolun defektleri gösterilebilir fakat bu bulgular Crohn hastalığı, lenfoma ve diğer submukozal kanama ile giden durumlardan ayırt edilemez (143, 144). CT'de karakteristik olarak özellikle jejunum ve ileumu tutan segmental multifokal barsak duvarı kalınlaşması görülür (145).

Batın USG'de kalınlaşmış barsak duvarı, azalmış peristalsizm ve dilate barsak ansları görülür. Bazı hastalarda az miktarda asit tesbit edilebilir. Barsak tutulumu, invajinasyon, barsak perforasyonu gibi komplikasyonlar USG ile direkt olarak, kolay, objektif ve non-invasif olarak görülebilir(146-149). Couture ve ark. (149)yayınladıkları çalışmada, cerrahi gerektiren komplikasyonların tümü USG ile belirlenebilmiştir.

Endoskopi, kolonoskopi ve cerrahi eksplorasyon ile ince ve kalın barsakların mukozal ve serozal yüzden direk izlenmesi mümkün olur. HSP'de ince barsakların serozal görünümü inflamatuvar barsak hastalığındakine benzerdir. Endoskopik olarak mide ve duodenumda yaygın ödem, mukozal hiperemi, peteşi, koyu kırmızı ülsere lezyonlar görülebilir (144).



Şekil 2.8. HSP’de gastrointestinal sistem endoskopi bulguları Hastanın tomografisinde diffüz jejunal ve ileal kalınlaşma endoskopisinde ise diffüz kalınlaşma ve nodüller, lineer ülserler jejunumda görülürken, ileumda kaldırım taşı manzarası görülmektedir. Kolon ise normaldir.

### 2.13. HSP’de Renal Bulgular

HSP’de hastalığın uzun dönem prognozunu etkileyen en önemli parametre renal tutulumdur (150, 151) Renal tutulumu olan hastaların oranı %20-50 arası değişmektedir. Bu farkın renal tutulumun farklı kriterlerle tanımlanmasından ve mikroskopik hematüriyi saptamak için farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca “*HSP hastalarının seçimindeki farklılıklar da yine bu prevalansın aralığının geniş oluşunda etkilidir*” şeklinde bir yorum yapmak da mümkündür (3, 8, 125, 127, 129, 130, 152, 153).

Hastaların HSP tanısı sonrası iyi izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Kaku ve ark. (154) 194 olguyu 17 ay izledikleri çalışmalarında, progressif olarak artan bu riski birinci ayda %16.5, 3.ayda %26.6, 6.ayda %31.2 ve birinci yılda %35.4 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada hastalar 7 yaşından küçük ve büyük olarak iki gruba ayrıldığında, büyük yaştaki çocuklarda renal tutulum sıklığının arttığı da saptanmıştır. Blanco ve ark. (4)

116 çocuk ve 46 erişkin hastalık çalışmalarında, çocuklarda böbrek tutulumu oranını %29 (%22 hematüri ve nefrotik olmayan proteinüri, %3 nefrotik sendrom) bulmuşlar ve böbrek yetmezliği saptamamışlardır. Garcia ve ark. (152) 73 çocuk ve 31 erişkin hastayı 6 yıl izledikleri çalışmalarında; çocuklarda %45 hematüri ve non-nefrotik proteinüri, %8 nefrotik sendrom ve/veya akut nefritik sendrom bildirmişlerdir.

Renal bulgular geniş bir yelpaze gösterir. İzole mikroskopik hematüri görülebileceği gibi proteinüri, makroskopik hematüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve akut veya kronik renal yetersizlik ortaya çıkabilmektedir (4, 155-157).

Genellikle böbrek tutulumu döküntü başlangıcından sonra üç ay içerisinde görülür. Böbrek tutulumu hastaların %75-85’inde ilk 4 haftada, geri kalan %20’sinde ikinci ve üçüncü aylarda ortaya çıkar (2, 154, 158).

Pabunruang ve ark.(124) 47 HSP’li çocuğu 60 ay izleyerek %46,8oranında böbrek tutulumu saptamışlar, tutulumun %72,7 hastada ilk 2 ay içerisinde, geri kalan hastalarda ise ilk 6 ay içerisinde olması nedeniyle, HSP tanısı alan her çocuğun idrar bulgularının en az 6 ay izlenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Hastaların 3 yıl süresince ayda bir takip edilmesi ve böbrek tutulumu açısından ömür boyu izlenmesi

gerektiği de düşünülmektedir

Ağır böbrek hastalığı olan çocukların kohortlarında İtalya’da böbrek biyopsisi yapılmış hastalarda HSP ilişkili glomerulonefrit , tüm renal hastalıkların %11.6 sını oluştururken (159).

Fransızların serisinde ise bu oran vakaların %10-15’i kadardır (160). Burada hastaların seçimi de prevalansı etkilemektedir. Şöyle ki, genel pediatrist, orta veya geçici üriner anormalliklerin olduğu vakaları rapor ederken, pediatrik nefroloji departmanlarında bu daha çok ağır vakaları rapor etme şeklinde görülmektedir (160-162). Hastalığın başlangıcında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesi böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesidir. Renal tutulumla etkili olabilecek diğer faktörlere baktığımızda, IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin proteinürisi olan hastalarda daha yüksek olduğunu görürüz (163).

CTLA-4 AG genotipi ve HLADRB1\*13’ün de nefrotik range proteinüri gelişmesinde risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (164).

Vasküler endotelial growth faktörün fonksiyonel haplotiplerinin varlığı yine risk faktörü olarak bulunmuştur (73). Yine benzer şekilde renin-angiotensin sistem gen polimorfizminin risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (165, 166). CTLA-4 exon 1 +49A/G polimorfizmi (167), interlökin 8 gen polimorfizmi (77); interlökin 1 antagonist gen polimorfizmi (74) de yine böbrek tutulumu açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur. HSP’de böbrek tutulumu klinik olarak Meadow ve ark’nın 1972’de yaptıkları sınıflandırmaya göre yapılmaktadır (127).

Tablo 2.3. HSP de klinik ve böbrek yetmezliği riski ilişkisi

Klinik bulgu	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
--------------	-----------------------------

	Riski %
Makroskopik/mikroskopik hematüri, proteinüri yok/minimal	<5
Hematüri ve hafif proteinüri	15
Akut nefritik sendrom	15
Nefrotik sendrom	40
Nefritik-nefrotik sendrom	>50

HSPN'de en ağır görülen form nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görüldüğü klinik tablodur. En hafif formda böbrek yetmezliği gelişme riski %5'in altında iken en ağır formda %50'nin üzerine çıkar. Ağır akut glomerulonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde renal komplikasyonlar ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır (3).

HSP nefritinde hipertansiyon hiç görülmeyebilir veya hafif bir hipertansiyondan hipertansif ensefalopatiye kadar uzanan tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Hipertansiyon renal tutulum olmadan da görülebilmektedir(168, 169).

#### 2.14. Diğer Klinik Belirtiler

Hemorajik üreterit, HSP'nin iyi tanımlanmış ancak nadir görülen bir özelliğidir.5 yaşın altındaki çocuklar hematüri, yan ağrısı ve renal kolikle başvururlar. Bazı vakalar hidronefroza yol açan üreter stenozu, perforasyonu ve kalsifikasyonu ile sonuçlanabilir. Bu hastaların genelde cerrahi gerektiren üreter stenozları olmaktadır(170-172).

HSP'nin ürolojik komplikasyonları arasında akut skrotal ödem, kord hematomu, intratestiküler segmental infarktüse bağlı testiküler ağrı ve nekroz, priapizm, skrotal ve perineal hematom görülebilmektedir. Søreideve ark'nın (173) yaptığı çalışmada 603 HSP'li vakanın 80'inde (13%) skrotal semptomların varlığı gösterilmiş ve bu hastalarında %16'sında cerrahi müdahaleye gerek duyulmuştur.

Hara ve ark. (174) ise 25 HSP hastasının 11'ine explorasyon yapmış ve hiç birinde testiküler torsiyon bulmamışlardır. Ayrıca konservatif olarak tedavi edilen hastaların tamamında da skrotal semptomların bir ay içerisinde gerilediği bildirilmiştir.

Hastaların %1-8'inde santral sinir sistemi tutulumu meydana gelmektedir.



Santral sinir sisteminin (SSS'nin) vaskülitisi sonucu konvülsiyon, başağrısı, mental labilite gelişebilir(175, 176). Status epileptikus gelişmiş vakalar dahi bildirilmiştir (177).

HSP'de akciğer tutulumu nadirdir. Pulmoner vaskülitte bağlı olarak pulmoner hemoraji ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Pulmoner hemoraji kliniğe hemoptizi ile yansır (178-180). Pulmoner hemoraji daha çok yaşça büyük hastalarda görülmektedir. HSP'de olguların yaş ortalaması 6 yıl iken, pulmoner hemoraji gözlenen olguların yaş ortalaması 12.8 yıl bulunmuştur (181). İnterstisyel akciğer tutulumu çoğu kez asemptomatiktir. Kan gazı değerleri ve akciğer volümü normaldir. Fakat diffüzyon kapasitesi alveoler kapiller membranın vasküler tarafındaki lezyonlara bağlı olarak azalmaktadır. Hastalığın klinik bulguları gerileyince diffüzyon kapasitesi de normale dönmektedir (182, 183).

### **2.15. Laboratuvar Bulguları**

HSP'ye özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar daha çok ayırıcı tanı, prognoz, tedavinin düzenlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. Hastalığın tanımı gereğince trombositopeninin olmadığı gösterilmelidir. Trombosit sayısı ile birlikte kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT ve aPTT'nin normal olması purpuranın vasküler olduğunu göstermektedir. Bazı olgularda orta düzeyde lökositoz ve sola kayma ile GİS kanamasına bağlı normokrom anemi görülebilir. Akut inflamasyon nedeni ile trombositoz mevcuttur (2, 12, 128). Endotelial hasara bağlı olarak koagülasyon sisteminin aktivasyonu söz konusudur (103, 184). D-dimer konsantrasyonları ve von Willebrand faktörü yükselmiş olabilir (103, 154, 184). Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (104). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) %64 hastada yüksektir (1, 185). Serum IgG ve IgM normal düzeylerde. Başlangıçta hastaların %22-57'sinde serum IgA düzeyi yüksek saptanır. Ancak IgA seviyeleri ile klinik bulgular arasında bir korelasyon yoktur (1, 185, 186). IgE ve eosinophil katyonik protein (ECP) yükselebilir (187, 188). Genellikle serum C3 ve C4 düzeyleri normaldir ancak hastaların %4.2-20'sinde düşük olarak bildirilmiştir(1, 4). Fibrin stabilizan faktör (faktör XIII) HSP'de önemli miktarda (%70 hastada) azalan bir pıhtılaşma faktörüdür. Bu yüzden tedavi ve prognozda ölçümünün yeri olabileceği

düşünülmüştür. Erken düşük değerler ağır renal tutulumu olanlarda saptanmıştır. Ancak fibrin stabilizan faktör düzeyi normale dönen hastalarda bile renal hastalığın ilerleyebildiği gösterilmiştir(185, 189, 190). Serum üre ve kreatinin değerleri genellikle normal olup nefritin ağırlığına bağlı olarak yükselir. Serum protein ve kolesterol değerleri nefrotik sendromdaki değerlere ulaşabilir. HSP'li çocukların %30-35'inde antistreptolizin O (ASO) yüksektir (25, 38). Her ne kadar eski çalışmalarda (191, 192) IgA- ANCA'nın HSP 'de önemli bir serolojik marker olmadığı bildirilmişse de son yıllarda çıkan çalışmalarda (193) yükselmiş ANCA değerleri bildirilmiştir. Özellikle IgA-ANCA HSP hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ancak bunun hastalığın ciddiyeti ile bir ilişkisi bulunamamıştır.

CRP özellikle eşlik eden bir enfeksiyon da varsa yükselebilir. Spesifik bir yükseklik söz konusu değildir.

Albümin düzeyleri özellikle nefrotik sendrom varlığında düşük olabilir, ancak proteinüri olmaksızın albümin düşüklüğü durumunda  $\alpha$ 1 antitripsin çalışılarak protein kaybettiren enteropati ayırıcı tanısı yapılmalıdır (194).

## 2.16. Tanı

HSP nin tanı kriterleri vaskülitlerin klasifikasyonu modifiye edilirken yeniden tanımlanmıştır ve Özen ve ark.'nın tanımladığı Ankara kriterleri 2010'dan bu yana kullanılmaktadır (21).

Bu kriterlere göre, öncelikle hastanın mutlaka tipik, özellikle alt ekstremiteleri tutan bir döküntüsü olmalıdır, bunu sağlayan hastalarda aşağıdaki 4 kriterden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir. Bunlar

1-Karın ağrısı,

2-Histopatolojik olarak IgA depolanması ile birlikte tipik lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi (cilt biyopsisi) ya da yine IgA depolanmasının eşlik ettiği proliferatif glomerulonefritin (renal biyopsi) gösterilmesi,

3-Artrit ya da artralji

4- Renal tutulum olmasıdır.(proteinüri ve/veya hematüri)

Bu kriterler diğer vaskülit sınıflandırmaları ile karşılaştırıldığında tanı açısından %100 sensitivite göstermekte, spesifisitesi ise %87'dir. Bir diğer önemli nokta da döküntünün seyrinin atipik olmasıdır ki; bu durumda biyopsi tanısı şarttır.

Biz de çalışmamızda tüm hastalarımızda döküntü+ cilt biyopsisi ile kesin tanıya ulaştık.

### 2.17. Ayırıcı Tanı

HSP tanısı genelde aşıkardır, ancak atipik klinik bulguların varlığında ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır (195). Özellikle ANCA pozitif vaskülitleri ekarte etmek önemlidir, çünkü bunlar HSP'den daha kötü prognoza sahiptirler ve erken agresif tedavi gerektirirler (196). Purpura ve peteşinin nedeni olabilecek hastalıklar, trombositopeni, pıhtılaşma bozuklukları da ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekli hastalıklardandır. Sepsis, özellikle meninkokoksik septisemi purpurik döküntülere yol açabilirse de tanısı genellikle klinik olarak bariz bir hastalıktır (196). İlaç alerjileri,ürtiker, eritema multiforme de HSP'nin cilt bulgularını taklit edebilir (186). Teşhisten herhangi bir şüphe olması durumunda cilt biyopsisi önerilmektedir (21). Hipersensitivite vaskülit, kutanöz lökositoklastik anjiit ve HSP, küçük damarların lökostatoklastik vaskülit ile giden klinik durumlardır fakat görülme sıklığı ve diğer organ sistemlerinin tutulumu açısından birbirlerinden ayrılırlar (195, 197). Ayrıca Wegener granülomatozu, mikroskopik polianjit, ve SLE gibi konnektif doku hastalıklarına sekonder vasküler inflamasyon gibi birçok diğer vaskülit formu HSP benzeri klinikle gelebilir. Burada immünolojik ve serolojik parametreler ayırıcı tanıda kullanılmalıdır. Bunlar ANA (anti-nükleer antikor) Anti DNA, RF, ANCA, antifosfolipid antikorudur. ANA sistemik lupus eritematozusda, sitoplazmik ANCA (c-ANCA) Wegener granülomatozisinde, perinükleer ANCA (p-ANCA) poliarteritis nodozada pozitifdir. HSP'de romatolojik belirteçler negatif bulunur (198, 199). Kronik EBV enfeksiyonunun da palpabl purpura, hematüri, karın ağrısı ve artrit ile giderek HSP'yi taklit edebileceği bilinmelidir. Bu hastalarda ayrıca ateş, anemi, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali de olur (200). Akut poststreptokokkal glomerülonefrit, ödem, solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkması ve deri bulguları ile HSP'nin ayırıcı tanısında akla gelmesi gerekli hastalıklardandır. C3 seviyesinin düşüklüğü, eklem ve gastrointestinal sistem bulgularının olmayışı ile HSP'den ayrılır (25).

**IgA birikimi ile giden hastalıklar;** cilt ve/veya böbrek biyopsisinde IgA birikiminin gösterilmesi HSP için patognomoniktir ancak HSP nefritinin yanında pek

çok hastalıkta glomerüler ve mezangiyel (primer veya sekonder) IgA birikimi olmaktadır. Bunlar IgA nefropatisi, SLE, kistik fibroz, çölyak, dermatitis herpetiformis, mikoplazma enfeksiyonu, lepra, Non-Hodgkin's lenfoma, kronik karaciğer hastalığı, pulmoner hemosiderozistir (201). IgA nefriti ile HSP nefriti böbrek biyopsisine bakılarak ayırt edilemez. Bu iki klinik antitenin birbiriyle ilişkili hastalıkları olduğu, hatta IgA nefritinin, purpura olmadan HSP nefriti olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (90). HSP pediatrik inflamatuvar barsak hastalıkları arasında yer almaktadır. Gastrointestinal sistem bulgularının apandisit, pankreatit gibi akut batın tablosuna neden olabilecek durumlardan, yersinia, klebsiella gibi bakteriyel enterokolitlerden, inflamatuvar barsak hastalıklarından ve neoplazmlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Skrotal ödem ve testislerde ağrının testis torsiyonu ve malignitelerinden ayırımı büyük önem taşır

HSP çocukluk çağında görülen infantil akut hemorajik ödemden (Finkelstein-Seidlmayer sendromu) (İAHÖ) ayırt edilmelidir. İAHÖ, klinik bulguları HSP'ye çok benzeyen fakat çoğunlukla 4- 24 ay arası çocuklarda görülen, genel durumu bozmayan lökositoklastik bir vaskülitir. Hastalık infantil HSP olarak da adlandırılır. İki önemli bulgusu; özellikle yüzde, kulaklarda ve gövdede annuler tarzındaki purpurik lezyonlar, yanaklara yerleşen madalyon tarzındaki eritem ile yüz ve ekstremitelerdeki ödemdir. Hastalığın prognozu iyi olup tedavisiz olarak 1-3 haftada kendiliğinden düzelir fakat tekrarlar olabilir. Organ tutulumu nadirdir (202-206).

Hipersensitivite vaskülitisi bir ilaca veya enfeksiyona maruz kalma sonrası ya da idiopatik olarak ortaya çıkan küçük damar vaskülitidir. Terapötik antiserumun kullanılmaya başlandığı dönemde en sık görülen vaskülitisi (207). Chapell Hill uluslar arası konsensüs konferansında bu hastalık için "*hipersensitivite vaskülitisi*" yerine "*mikroskopik poliarteritis*" ve "*kutanöz lökositoklastik vaskülit*" terimleri önerilmiştir (15). Postkapiller venülleri tutan lökositoklastik bir vaskülitir. Teşhis kriterleri olarak ACR tarafından şunlar önerilmiştir (208):

- Yaşın 16 üstünde olması
- Hastalık başlangıcında ilaç öyküsü
- Palpable purpuraların varlığı
- Makülopapüler rash varlığı
- Arteriole ve venülü içeren biyopside perivasküler alanda granülositlerin

görüldüğü histolojik değişiklikler.

Bu kriterlerden üçünün varlığında tanı konur.

Klinik olarak ateş, ürtiker, artralji, lenfadenopati, yüksek sedimentasyon ve düşük kompleman düzeyi görülür. Düşük C3, C4 seviyesi ve damar duvarında IgA saptanmaması ile HSP'den ayrılır(209). Hemorajik döküntüyle gelen her hastada çocuk istismarı da unutulmamalıdır (210).

## 2.18. Tedavi

HSP doğal seyri ile çoğu vakada kendi kendine iyileşen bir hastalıktır. Dolayısı ile hafif vakalarda tedavi, gerekli değildir. Hastayı sıkı bir gözlem altında tutmak ve destekleyici, semptomatik tedavi vermek yeterlidir. Hastalığa bir enfeksiyon neden olmuşsa, mevcut enfeksiyon tedavi edilmelidir. Çoğunlukla purpurik döküntü çıktıktan sonraki ilk 2-3 ay boyunca, idrar izleme gerekir ki bu sayede değişiklikler tespit edilebilsin. Karın ağrısı genellikle küçük dozlarda steroidle hızlı bir şekilde kontrol altına alınabilir. Tekrarlayan nekrotizan purpura ya da ciddi karın ağrısı olan hastaların intravenöz Ig infüzyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (211). Çoğu durumda purpurik döküntü idrarda anormallikler ortaya çıkmadan günler veya haftalar öncesinde meydana geldiğinden, nefropatinin gelişimini önlemek için prednizon (1-2.5 mg / kg / gün 1-3 hafta süresince ) verilmiştir. Ancak bu tedaviyi alan ve almayan hastalarda retrospektif analizler yapıldığında nefropati gelişimi açısından herhangi bir fark tesbit edilmemiştir. Ancak, tedavi genellikle daha aktif durumda olan hastalara verildiğinden, çalışmalarda istatistiki olarak bir seçim eğilimi (selection bias) gözlenmiş olması çok olasıdır (212-214). Tersine, prospektif bir çalışmada iki haftalık süre ile verilen küçük dozlarda prednizonun koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (215). Son dönemde yapılan bir sistematik derlemede erken steroid tedavisinin hastalarda karın ağrısının düzelmesi, nefropatinin gelişimini önleme, cerrahi girişimi önleme gibi major durumlarda işe yaradığı ortaya konmuştur (216). Nefritin gelişmesinden sonra, tedavi etmek veya bir spontan remisyon beklemek mümkündür. Yıllarca devam eden klinik gözlemler neticesinde varılan sonuç, HSP nefritini tedavide oral steroidlerin etkisiz olduğudur. Gerçekten de, geriye dönük analizlerde HSP nefritli çocuklarda prednizonun herhangi bir yararı gösterilememiştir (217). Ancak yine burada da bir

“selection bias” söz konusudur. Çünkü tedavi daha çok ağır hastalara verilmektedir.

Küçük bir seride azathioprine steroidlerin eklenmesinin ciddi HSP nefritinde histopatolojik bulguları ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür (218).

Nefrotik düzeyde proteinüri ve glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent oluşumu kötü prognozla en çok ilişkilendirilmiş durumdur. Bundan dolayı da ciddi endokapiller ve ekstra kapiller proliferasyon ve nefritik veya nefrotik sendrom klinikleri bulunan çocuklarda etkili bir tedavi yöntemine ihtiyaç vardır. Ciddi HSP nefritlerinde steroidler ve siklofosfamidden oluşan uzun dönem immüsupresif tedavi ve ardından azotiopürinin eklenmesi son dönem böbrek yetmezliğine gidişi %15 hastada engelleyememiştir (219).

Metilprednizolon pulse tedavisinin ardından 3 aylık oral prednizon tedavisinin verildiği daha büyük bir Fransız serisinde (bazı hastalara 2 ay oral siklofosfamid verilmiştir.) nefrotik sendromu veya %50'den fazla kresenti olan çocukların %71'inde klinik düzelmeye sağlanırken, bu tedavi görmemiş grupta %40 dolaylarında bulunmuştur (220).

3-metilprednizolon pulse tedavisinin ardından 6 aylık prednizon, dipiridamol ve 3 aylık siklofosfamidden oluşan agresif bir tedavi ile %60-90 kresenti mevcut olan 12 çocuğun 11'inde kabul edilebilir neticeler elde edilmiştir.116 Bu hastaların %60'ı tam remisyona girmiştir. Yine benzer şekilde yüksek doz steroidle beraber oral siklofosfamid tedavisinde de yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (221).

Hızlı progresyon gösteren HSP nefritinin palzma değişimi,kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçlarla başarıyla tedavi edildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur(222-224). Japonlarda 10 yıllık sürenin sonunda tedavi edilmiş hastaların %60'ında tam remisyon görülmüştür (222).

Nefrotik proteinürisi olan veya majör ekstrakapiller proliferasyonu olan çocuklarda kortikosteroidler,immüsupresif ilaçlar ve bazen de antikoagülanlarla yapılan kombine tedavilerin analiz edildiği serilerde bu tarz agresif tedavinin kronik böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı görülmüştür. Ancak bu tedaviler kresentler fibrotik hale gelmeden önce başlanmalıdır. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan çocuklarda siklosporin A ile steroidlerin kombinasyon tedavisi proteinürinin azaltılmasında ve renal biyopsideki aktivite indeksinin düzelmesinde başarılıdır ancak olası nefrotoksik yan etkilere dikkat etmek gereklidir (225).

Yine benzer şekilde ağır proteinürisi olan çocuklarda IVIG tedavisi ile gerek histopatolojik olara gerekse klinik (proteinüri) açıdan düzelme kaydedilmiştir (226)

### **2.19. Prognoz**

HSP genellikle iyi seyir gösteren ve kendiliğinden bulguları kaybolan bir hastalıktır. HSP’de hastalığın uzun dönem prognozunu etkileyen en önemli parametre renal tutulum, kısa dönemde ise gastrointestinal tutulumdur(150, 151). Yaklaşık hastaların üçte birinde özellikle karın ağrısı ve döküntülerin olduğu ve her biri bir sonrakinden daha hafif olan tekrarlar söz konusudur(2). Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlaması prognozu olumsuz yönde etkilemez. Tekrarlar herhangi bir nedene bağlı olmadığı gibi, üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben de oluşabilir.

1980’lere kadar HSP’nin kendiliğinden iyileşen bir hastalık olduğu görüşü hakimdi. Ancak Meadow ve ark.(127) tarafından yayımlanan bulguların ardından yapılan diğer çalışmalarla birlikte bu hastalığın uzun dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık %5-15’inden sorumlu olduğu ortaya kondu (201).HSP nefritli hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. Minimal lezyonları olan ve nefrotik sınırlarda proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 2 yıl içerisinde kendiliğinden düzelir. Oysa kresentrik glomerülonefriti olan vakaların %80’i bir yıl içerisinde böbrek yetmezliğine ilerleyecektir En kötü prognoz nefritik veya nefrotik sendromların hastalığın başında varolmasıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>’den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörüdür(12, 13)

Tüm hasta popülasyonuna baktığımızda HSP’de böbrek yetmezliği gelişme oranı %5’tir.

Türkiye’den yapılan çok merkezli bir çalışmada HSPN’li 443 hastanın %87’sinin kabul edilebilir, %13’ünün ise olumsuz sonuçlandığı bildirilmiştir. Hastaların %1.1’i son dönem böbrek yetmezliği geliştirmiştir (227). Bu hastaların tümünün başvuru anında nefritik ve/veya nefrotik sendromu ve böbrek biyopsilerinde de %50’den fazla kresenti mevcuttur (227).

Nefriti olan hastalar yaklaşık 5 yıl dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

## 2.20. Kalprotektin

1965’de Moore beyne spesifik çözünebilir bir proteini saflaştırıp izole etmeyi başarmıştır, ve %100 amonyum sülfat içinde çözünebilmesinden dolayı da S100 olarak isimlendirmiştir (228).

Daha sonra ise bu protein “kalprotektin” olarak isimlendirilmiştir ki bu onun hem kalsiyum bağlayıcı hem de antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu belirtmektedir (229).

Kalprotektin; S-100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait, hafif MRP8 (myeloid-related protein 8) ve ağır MRP14 (myeloid-related protein 14) zincirlerden oluşan 36 kDa ağırlığında bir heterodimerdir. Kalprotektin için literatürde, S100A8/S100A9 heterodimer kompleksi, 27E10 antijeni, makrofaj inhibe edici faktör ilişkili protein, MRP8/14, L1L ve L1H proteinleri, kalgranülin A/B gibi farklı isimlendirmeler de kullanılmaktadır (230-233).

Bugüne kadar S100 ailesinin 25 doku ve hücre spesifik üyesi insanlarda tanımlanmıştır (234).

Kalprotektin ilk olarak artmış granülosit yapımı için uygun bir plazma markeri aranırken granülositlerin stoplazmasında mevcut bir protein olarak keşfedilmiştir ve L1 antijeni olarak isimlendirilmiştir (235).

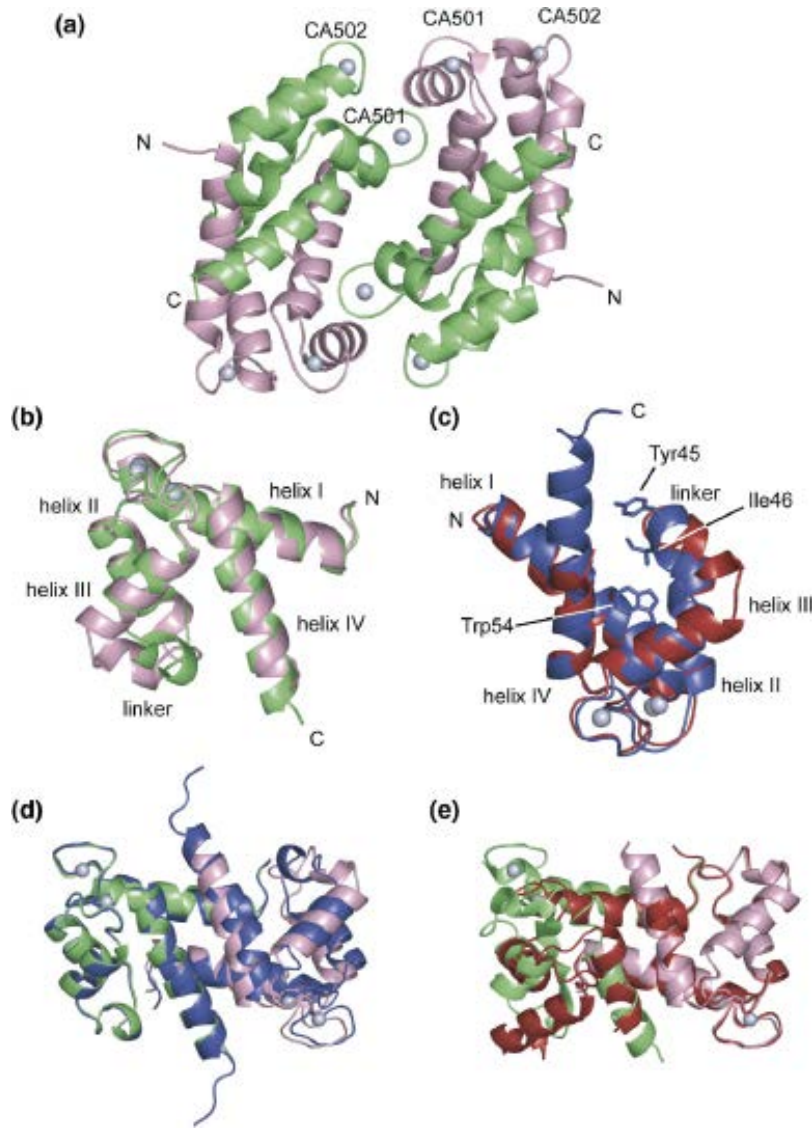
Daha sonra bu proteinin inflamatuvar bir marker olabileceği düşünülmüştür (236). Kalprotektinin birçok farklı hücre tipini etkileyen fonksiyonları aktif inflamatuvar süreçle ilişkilidir. Bu çoğunlukla otoimmün reaksiyonlar ve allograft rejeksiyonlarda Th ilişkili cevap veya antibakteriyel savunma mekanizmasını içerir(232).

## 2.21. Kalprotektinin Yapısı

Kalprotektin 36,5 Kd ağırlığında hafif (MRP8) ve ağır MRP14) iki zincirden oluşan , heterodimer yapıda , kalsiyum bağlayısı S100 ailesinin bir üyesidir(231).

Kalsiyum bağlanması ile konfigürasyon değişikliği gösterir ve MRP8/14 heterodimerik kompleks yapı tetramerize olarak heterotetramer haline dönüşür (237) (Şekil 2.9).





Şekil 2.9. Kalprotektinin tersiyer ve quarterner yapısı

(a) Heterotetramer yapı. Ca iyonları küçük mavi kürecikler olarak gösterilmiştir.

(b) Heterodimer S100A8 ve S100A9'un süperpozisyonu.

(c) Homodimer S100A8 ve S100A9'un süperpozisyonu

(d) S100A8/S100A9 heterodimerinin S100A8 homodimeri ile süperpozisyonu

(e) S100A8/S100A9 heterodimerinin S100A9 homodimeri ile süperpozisyonu.

Bu kalsiyum bağlanmış protein yapı diğer proteinlerin de bağlanmasına olanak verir ve kalprotektin ayrıca çinko bağlayıcı bölgeler de içerir ve çinko bağlama

konusundaki kapasitesi diğer S100 protein ailesi üyelerinden daha iyidir. Kalprotektinin çinko bağlama kapasitesi kalsiyum bağlamasından etkilenmez. MRP8 ve MRP14'ün her ikisi de histidin temelli çinko bağlayıcı sıralar (His-X-X-X-His) içerir. Bunlar kalprotektinin antibakteriyel fonksiyonunda rol oynamaktadır (238).

## 2.22. Kalprotektinin Dağılımı

Kalprotektin en fazla nötrofillerde ve mononükleer fagositer hücrelerin bazı alt gruplarında bulunmaktadır. Nötrofillerde total proteinlerin %5'ini; toplam sitozol proteinlerinin yaklaşık yarısını kalprotektin oluşturur. Kalprotektin uyarılmış nötrofiller ile monositlerden salınır ve hücre parçalanması ve ölümü sırasında açığa çıkar. Hücre ölümünden sonra kalprotektin, mikrobisidal nükleohistonlarla birlikte abse ya da inflamasyon sıvısına salınır. İmmünohistokimyasal çalışmalar, kalprotektinin sadece nötrofiller ve doku makrofajlarında değil, keratinize olmamış yassı 36pityum hücrelerinin membranında ve böbrek tübüllerinde de olduğunu göstermiştir (239, 240). Bazı mukozal epitelyum hücreleri de kalprotektin açığa çıkarmaktadır (239). Kalprotektinin çözünür formu plazmada, idrarda, vücut salgılarında, intestinal sıvı ve gaytada bulunur (241, 242). Kandidiyazisli hastaların tükürüğünde yüksek kalprotektin seviyeleri olduğu ve ciddi kandida enfeksiyonu ile kalprotektin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (243).

## 2.23. Kalprotektinin Fizyolojisi

Kalprotektinin hücrel adhezyondaki rolü, monositlerin, fibronektin ve kollajene bağlanmasını inhibe etmesi olarak saptanmıştır. Diğer yandan bu ekstrasellüler matriks proteinleri, kalprotektinin salınımına paralel olarak inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , interlökin 6 ve süperoksit anyon salınımını da uyarır (244).

İn vitro olarak, endotelial heparansülfat proteoglikanlarının, kalprotektinin MRP14 subünitesi ile etkileştiği ve dolayısıyla endotelial hücrelere bağlı lökosit extravazasyonunda kalprotektinin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (245). Kalprotektin salınımı ve yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki ilişki bronkoalveoler lavajla elde edilen insan alveolar makrofajlarında gösterilmiştir (246). Kalprotektin için kabul edilen diğer iki reseptör CD36 molekülü ve RAGE (receptor for advanced glycation end products) dir. Reseptörlerle etkileşim sonrasında aktivatör protein 1

(AP-1), NF- $\kappa$ B ve diğ er transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu olur. Böylece akut ve kronik inflamasyon, tümör gelişimi ve doğal immün yanıt gibi biyolojik etkiler ortaya çıkar (247). Kalprotektinin mikrovasküler endotel hücrelere bağlanmasındaki indükleyici faktörün araş idonik olabileceğ i bildirilmiş tir (248). Kalprotektinin sinyal yolları tam olarak aydınlatılamamış tır ama MAP kinaz kaskadı aktivasyonu ile olduğu düşünölmektedir. Monosit kalprotektinin aktive endotelle etkileş mesi , kalprotektinin serbestleş mesine neden olur. Bu da bize akut veya kronik inflamatuvar hastalığ ı olanlarda , vücut sıvılarında yüksek düzeyde kalprotektin bulunmasını açıklıyor olabilir. Serbestleş en bu kalprotektin inflamasyonda monositlerdeki CD11 ekspresyonunu arttırıp transendotelyal migrasyon mekanizmasında rol oynar. (249-251). Kalprotektinin antimikrobiyal aktivitesi ve apoptozisi indükleyici etkisi vardır. Bu etki ortamdaki ç inko ile tersine döndürölebilir. Ç inkonun salınımı ile kalprotektin matriks metalloproteinazlarını ve embriyonik gelişimde, anjiyogenezde, yara iyileş mesinde, inflamasyonda, kanser ve doku yıkımında önemli rol alan ç inko bağ ımlı enzimleri inhibe eder. Bu şekilde kalprotektin vücutta bir ç ok önemli olayın regölasyonunun bir parç ası olur. Kalprotektin ayrıca ç inko için yarış arak mikrobiyal artışı da inhibe eder. Konak savunmasında önemli bir antimikrobiyal mekanizma olan kalprotektinin histidinden zengin bölgesi ile ç inko ş elasyonu sağ lanır (238, 252). kalprotektinin 50-250  $\mu$ g/ml'lik konsantrasyonları E.coli, S.aureus, S.epidermidis'i inhibe ederken daha düşük konsantrasyonları (4-32  $\mu$ g/ml) Candida albicans'ı inhibe etmek için yeterlidir(253). Muhtemelen kalprotektin defans mekanizmasında nötrofil ve konak hücre sitoplazmasını invaze eden mikroplara karşı, kalprotektin hücreleri koruyarak yer almaktadır (254).

#### **2.24. Kalprotektinin Sentezi**

Kalprotektinin lokal kontrolünde proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra genetik faktörler de önemlidir (254).

Önceden tanımlanmamış olan ç inko metabolizmasındaki konjenital defekt 1997'de Sampson ve ark.(255) tarafından tanımlanmış tır. Bu araş tırmacılar ç inko yüksekliğ i olmasında rağ men (hastanın ç inko düzeyi  $\geq 200$  mmol/L, (11-18 mmol/L) paradoksik olarak ç inko eksikliğ i semptomları olan bir hastanın plazma kalprotektin düzeyini ç ok yüksek bulmuş lardı. Bu hastada ç inko eksikliğ inin nedeninin

muhtemelen kalprotektin'in kontrolsüz çinko bağlaması olabileceği öne sürülmüştür. Hiper kalprotektinemi çinko eksikliği ve generalize inflamatuvar hastalık yapar. Son dönemde kalprotektin disregülasyonu olan ve rekürren enfeksiyon, hepatosplenomegali, anemi ve sistemik enflamasyon geliştiren yeni hastalar mevcuttur. Bunlar yeni bir hastalık başlığı veya sendrom oluşturmuştur (255).

### 2.2.5. İnflamasyon ve Kalprotektin

Serum kalprotektin düzeylerinin artışı farklı immün ve immünopatolojik reaksiyonlarda, özellikle akut inflamasyon veya Th1 aracılı cevaplarda ortaya çıkar. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırımı CRP ile karşılaştırılabilir seviyede görünmektedir. CRP'den üstün olduğunu iddia eden yayınlar da mevcuttur. (232). Hayatı tehdit eden sepsis menenjit pnömoni gibi durumlarda seviyesi normal değerlerin 40-130 katına çıkmaktadır (236)

Romatoid artritte kan kalprotektin düzeyi, hastalık aktivitesini gösteren güvenilir bir belirteç olarak saptanmıştır (256, 257). Hammer ve ark. (258) kalprotektinle eklem hasarı arasındaki korelasyonu değerlendirmek amacıyla romatoid artritli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada kalprotektin seviyesini eklem hasarıyla yüksek ilişkili bulmuşlardır. JRA'da da kan kalprotektin düzeyi inflamasyonu göstermede yararlı bulunmuştur (256, 259). Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında da serum kalprotektin seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (260). Jung ve ark. (261) erişkin başlangıçlı Still hastalarında serum kalprotektin seviyesini ölçmek ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada hastaların ortalama kalprotektin seviyesini kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek saptamışlardır. Polimyaljia romatikalı hastalarda da yine kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişki açısından anlamlıdır (262).

Pulmoner hastalıklarda kalprotektin insan akciğerlerindeki inflamasyon durumu için değerli bir marker olarak görülmektedir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanışlı olduğu belirtilmiştir. Endotoksemi esnasında matrix metalloproteinaz-8 tarafından yapılan uyarı sonucu RAGE bağları artmakta ve bu da inflamasyona yol açan kalprotektin düzeyini arttırmaktadır (263, 264). Respiratuvar sistemde kalprotektin pozitif makrofaj yüzdesi ve bronkoalveoler nötrofil oranı ile koreledir (265). Deneysel yöntemlerle E.coli ile enfekte edilen

amniyotik kavitede, birkaç saat içinde fetal domuz akciğerlerinde kalprotektin salınımında hızlı bir artış olduğu görülmüştür (266). Sadece solunum yolu enfeksiyonlarında değil, akciğer transplantasyonu akut rejeksiyon reaksiyonlarında da kalprotektin pozitif olan makrofajların sayısı artar (267). Kalprotektinin böbrek allgraft transplantasyonunda kullanılabilirliği gösterilmiştir (268).

Böbrekte kalprotektin pozitif makrofajlar, erken akut rejeksiyon markeri olarak kullanılabilirler gibi, (269, 270). ANCA pozitif renal vaskülitlerde de önemli rol oynarlar. Ayrıca akut böbrek yetmezliğinde prerenal-renal ayrımını yapmada kalprotektinin kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (271, 272). Böbrek veya kalp allograft alıcılarında bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ve ayrıca akut rejeksiyon reaksiyonlarında kalprotektin serum düzeylerinin hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Kalprotektin organ transplantasyonlarındaki komplikasyonlarda diğer inflamatuvar markerlerle birlikte çok sensitif bir belirleyici olabilir (273).

Oral kavitede kalprotektin yapısal olarak gingival keratinositlerden de salınır. Periodontitiste yüksek düzeylerde bulunur. Kalprotektin *Porphyromonas gingivalis* ile enfeksiyona direnç sağlar (274, 275).

Ciltte kalprotektin, infiltrate edici inflamatuvar hücrelerden salınır ve cilt karsinogenezinde rol oynar (245). İlaça bağlı epidermal nekrozu takiben, kalprotektin suprabazal katmanlarda ve büllöz cildin epidermisinde de bulunabilir (276).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde kalprotektin düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (277). Aktif tüberkülozu olan hastalar, sağlıklı kontrol grubuna göre kalprotektinin önemli derecede yükseldiği plazma seviyelerine sahiptir (278).

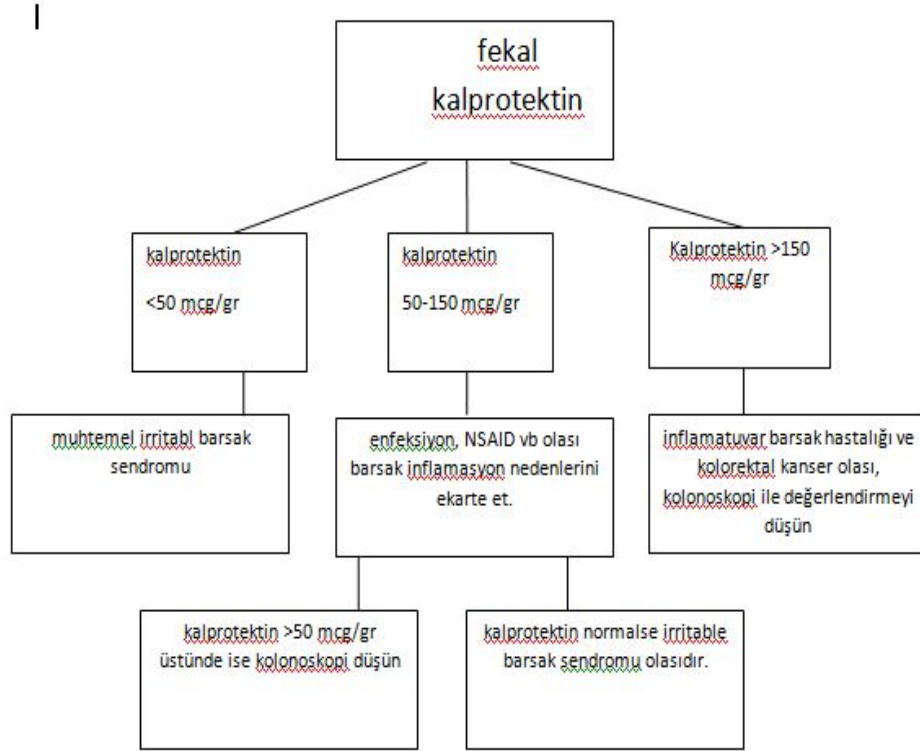
## **2.26. Barsak İnflamasyonu ve Kalprotektin**

Abdominal şikayetleri olan hastalardan çok az bir kısmı organik kökenli bir rahatsızlığa sahiptirler. Ancak bu ayrımı basit non-invaziv testlerle yapmak oldukça zordur. Bu hastalara başka tanı prosedürleri uygulanması gereklidir. Fakat bunlar hem pahalı hem de belirli risk içeren invaziv girişimlerdir. Birçok çalışmacı inflamatuvar barsak hastalıkları için non-invaziv bir marker tesbit etmeye çalışmaktadır. Nötrofil elastaz, lökosit esteraz, interlökin 1 $\beta$ , interlökin 1 reseptör antagonisti, TNF- $\alpha$ , PAF ve eozinofilik katyonik protein gibi markerlar inflamatuvar barsak hastalıklarında

gaytada tesbit edilmektedir ve aktive hastalıkta konsantrasyonları remisyon dönemine nazaran daha yüksektir. Ancak bu markerlar gaytada instabilirdirler ve bu da kullanımlarını güçleştirmektedir (10). Fekal kalprotektin ise gaytada proteolitik bozulmaya dirençli ve kalsiyum bulunan ortamlarda da stabilitesini koruyan bir proteindir. Gayta örneklerine yaklaşık 7 gün kadar oda sıcaklığında stabil kaldığı gösterilmiştir (242, 279). Kullanışlı ELİSA kitleri geliştirilmiş ve çok az miktarda gayta ile tetkik başarı ile yapılabilmektedir. Birim  $\mu\text{g}/\text{gram}$  gayta olarak verilmektedir (9). Oda sıcaklığında uzun süre stabil kalması nedeni ile non-steril kaplarda gönderilmiş olan 1-2 gramlık gaytalar bile rahatlıkla çalışılmaktadır (242). Gelişmiş ELİSA kitlerinde poliklonal antikör kullanımı ile kalprotektinin 6 epitopu da ayırt edilebilmektedir. Bu nedenle hatalı düşük değerler de minimize edilebilmektedir. Daha önemlisi bu sayede testin sensitivitesi artmaktadır (9). Fekal kalprotektin konsantrasyonunun inflamatuvar barsak hastalığı olan yetişkin ve çocuklarda yüksekliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalık grubu, kalprotektinin izlemde ve relaps-remisyonda invaziv girişim gerekliliğini azaltma konusundaki etkinliğinin bir çok çalışmada gösterildiği bir klinik antidedir (9). Bununla beraber irritabl barsak sendromu olan hastalarda ise fekal kalprotektin seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuştur. Dolayısı ile inflammatuvar barsak hastalığı ile fonksiyonel barsak hastalığını ayırt etmede kalprotektin başarılı bir markerdir. Tibble ve ark. (280) aktif crohn hastalığı ile irritabl barsak sendromunu %100 sensitivite ve %97 spesifite ile kalprotektin kullanarak ayırmışlar, Bunn ve ark. (10, 281) ise bu ayrımı pediatrik popülasyonda göstermişlerdir. Von roon ve ark. (282) ise yaptıkları prospektif çalışmada, histolojik bulgularla kalprotektin düzeylerini karşılaştırmışlar ve %95 sensitivite, %9 spesifite ile IBD tesbit etmişlerdir. van Rheenen ve ark. (283) ise yaptıkları meta analizde IBD şüphesi olup da endoskopi gereği duyulacak hastaları taramada gayta kalprotektin düzeyinin iyi bir marker olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yine bu araştırmacılar, kalprotektinin tarama testi olarak kullanımının endoskopi gereksinimini %67 gibi bir oranda azalttığını bildirmişlerdir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda fekal kalprotektin seviyelerinin artması inflame mukozadan bağırsak lümenine nötrofil migrasyonuna bağlanmıştır ve bu da aktif inflamatuvar barsak hastalığının en önemli göstergesidir (284). Fekal kalprotektin ile barsak lümenindeki nötrofil miktarı korele olduğundan,

fekal kalprotektin seviyeleri inflamatuvar barsak hastalığının klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi ile koreledir. Böylece inflamatuvar barsak hastalığının takibinde, tedaviye yanıtı gözlemlenmede ve relapsları belirlemede kullanılabilir bir marker olarak görülmektedir (10, 280, 281, 285). Fekal kalprotektin konsantrasyonları intestinal permeabilite düzeyiyle korelasyon göstermektedir. İnflamatuvar barsak hastalıklı hastaların fekal kalprotektin konsantrasyonları, hastalığın aktivasyonunun endoskopik ve histolojik durumu ile korelasyon göstermektedir(11). Sağlıklı bireylerde fekal kalprotektin seviyelerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve çoğu çalışmada alınan referans üst değer 50–60 µg/g gayta olmuştur (9, 286).

Kostakis ve ark. (287) yaptığı sistematik değerlendirmede de 50 µg/g düzeyinin cut-off (referans) noktası olarak alınması önerilmektedir. Bu değerlendirme kapsamında 34 çalışma incelenmiş ve kalprotektinin inflamatuvar barsak hastalığı teşhisinde yardımcı bir test olabileceği belirtilmiştir. Fekal kalprotektin düzeyleri ile inflamatuvar barsak hastalığına yönelik klinik ayırıcı tanı algoritması önerisi şu şekildedir:(288)



Şekil 2.10. Kalprotektin düzeyine göre akış şeması

Çocuklarda da referans değerlerini oluşturmaya çalışan çalışmalar mevcuttur ve cut-off değerleri aynı yetişkinlerdeki gibi alınmıştır. Yaşla birlikte fekal kalprotektin düzeyleri değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde en yüksekken, giderek bir azalma söz konusudur ve yaklaşık 5 yaş civarında yetişkin popülasyon ile aynı değerler ölçülür. İnfantlara bakıldığında ise, fekal kalprotektin düzeylerinde sağlıklı çocuk ve yetişkin popülasyona nazaran daha yüksek (erişkinlerde  $50\mu\text{g/g}$  gayta iken, yenidoğanlarda  $167\mu\text{g/g}$  gayta) olarak bulunmuştur (289-291). Bundan formüle mamaların sorumlu olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (292). Yine tam tersi olarak anne sütü ile beslenen infantlarda mikst (anne sütü+ formül mama) veya sadece formül mama ile beslenenlere göre fekal kalprotektin düzeylerinin daha yüksek olduğu da iddia edilmektedir. Ancak bu çalışmalarda yüksekliğin neden kaynaklandığının bilinmediği de belirtilmiştir (293, 294). Burada dikkat edilmesi gerekli temel husus, yüksek kalprotektin düzeylerinin organik bir hastalığı gösterdiği, ancak ayırıcı tanıda



rolünün olmadığıdır (295). Kalprotektin pekala hem yetişkin hem çocukta bakteriyel gastroenteritte, yetişkinde kolorektal kanserde, intestinal lenfomada, gastroözefageal reflüde, kistik fibrozisde, karaciğer sirozunda, ve divertiküler hastalıkta da yükselebilmektedir(285, 296-302).

Bizim çalışmamızın konusu olan Henoch Schönlein purpuralı hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri ile ilişkili herhangi bir literatür mevcut değildir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Ocak 2010 ile aralık 2012 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde HSP olarak yeni tanı almış 27 çocuk ve adolesan olgu çalışmaya alındı.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

HSP tanısında EULAR/Printo/PRES kriterleri kullanıldı. Bu kriterlere göre, öncelikle hastanın mutlaka tipik, özellikle alt ekstremiteleri tutan bir döküntüsü olmalıdır, bunu sağlayan hastalarda aşağıdaki 4 kriterden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir. Bunlar

1-Karın ağrısı,

2-Histopatolojik olarak IgA depolanması ile birlikte tipik lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi (cilt biyopsisi) ya da yine IgA depolanmasının eşlik ettiği proliferatif glomerulonefritin (renal biyopsi) gösterilmesi,

3-Artrit ya da artralji

4-Renal tutulum olmasıdır.(proteinüri ve/veya hematüri)

Tüm hastalardan cilt biyopsisi yapıldı. Herhangi bir açıdan diğer vaskülitleri düşündüren klinik bulgulara sahip hastalar çalışma dışında bırakıldı.Kontrol grubu olarak herhangi bir renal, vaskülitik veya alerjik hastalığı olmayan, ailesinde vaskülit/ romatolojik hastalık öyküsü bulunmayan 11 sağlam çocuk (6 erkek 5 kız) alındı.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan **15 şubat 2013 tarih ve 2013/74 sayılı kararı** ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocuklar ve aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi, ebeveynlerinden ve 16 yaş üstü olan hastalardan yazılı onam alındı.

Her iki gruptaki olgulardan venöz kan örneklerinde;tam kan sayımı, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), IgG, IgA, IgM düzeyleri ölçüldü.Hemostaz parametreleri olan protrombin zamanı (PTZ), aktive protrombin zamanı (aPTT), uluslararası normalizasyon rasyosu (INR) ölçümleri yapıldı.Hastaların gaytada gizli kan düzeyleri ölçüldü.

### 3.3. Kan ve İdrar Parametrelerinin Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Roche Modüler Cihazı kullanılarak kinetik ultraviyole yöntemi ile BUN; kinetik kalorimetrik yöntem ile serum kreatinin ölçüldü.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında “*volume conductivity scatter*” yöntemi ile (Beckman Coulter®LH 750 otomatik analizörü) tam kan sayımı; Vacuplus® ESR-120 cihazı ile eritrositlerin saatlik çökme hızı (sedimentasyon); koagulometrik yöntem ile(Siemens BCS XP® cihazı) protrombin zamanı, aktive protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi ve INR ölçüldü. Nefelometrik yöntem kullanılarak (Siemens BN-2 ® cihazı) C3, C4, IgG, IgA, IgM düzeyleri ölçüldü.

### 3.4. Gaytada Kalprotektin Düzeyi Ölçümü

Dışkı kalprotektininin tayini, “BÜHLMANN® Quantum Blue Kalprotektin Assay”, insan dışkısında kalprotektin antijenin düzeyinin kantitatif olarak “sandwich immunoassay” yöntemiyle çalışılması esasına dayanmaktadır. Ölçümde “BÜHLMANN®Quantum Blue Reader” cihazı kullanılmıştır. Testprosedürü 3 aşamada gerçekleştirildi:

1. Dışkı örneklerinin ekstraksiyonu yapıldı,
2. Dışkı örneklerinin ekstreleri “ekstraksiyon tamponu” ile 1/16 sulandırılarak hazırlandı. Oluşturulan karışım iyice karıştırıldıktan sonra dilüe ekstraktlar 3000xg de 5 dakika santrifüj edildi.
3. Lateral flow assay; kalprotektin kartuşu hazırlandı. Dilüe edilmiş ve santrifüj edilmiş dışkı ekstresinden 60 µl test kartuşuna aktarıldı. Cihaz çalıştırıldı. 12 dakika sonra cihaz test kartuşunu otomatik olarak okudu ve sonucu hesapladı. Test sonuçları doğrulandı. Sonucu 300 µg/g den büyük çıkan örnekler ileri dilüsyonları yapılarak tekrar test edildi. Nihai sonuç cihazdan elde edilen sonucun dilüsyon faktörü ile çarpılması ile hesaplandı.

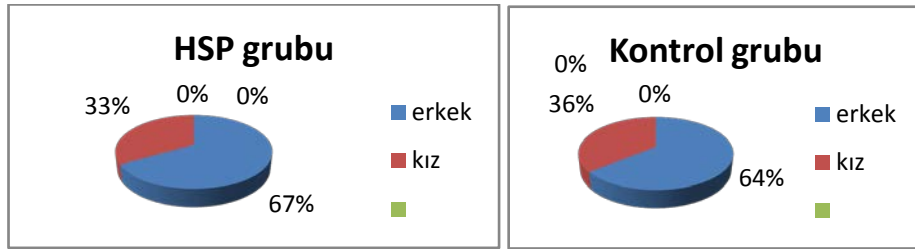
### 3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 15paket (SPSS Inc., Chicago, IL)programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılım formlarının belirlenmesi içinShapiro-Wilktesti yapıldı. Verilerin özetlenmesinde parametrik değişkenlerde ortalama±standart deviasyon, nonparametrik değişkenlerde median (minimum-maksimum) değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında “Independent samples t test” (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin grup içi karşılaştırılmalarında parametrik değişkenlerde “Paired Sample T test”, nonparametrik değişkenlerde Kruskal-Wallis testi uygulandı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde parametrik değişkenlerde Pearson, nonparametrik değişkenlerde Spearman korelasyonu kullanıldı.Nitel parametrelerin gruplararası karşılaştırılmalarında “*Chi square*” testi uygulandı. “*Cut-off*” değeri hesaplamalarında ise “*Roc curve*” analizi kullanıldı ve kalprotektin düzeylerine ait sensitivite/spesifite tesbit edildi. $p<0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

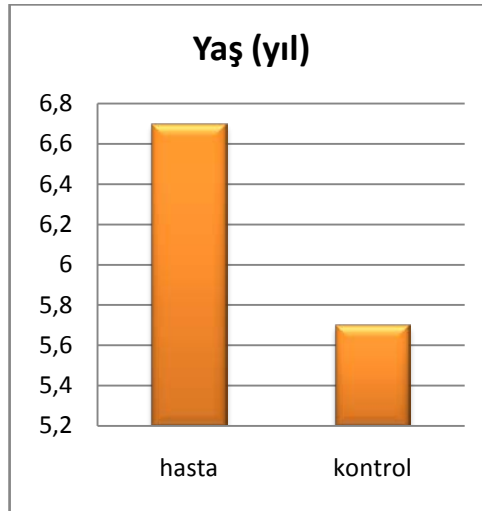
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 HSP'li hastanın 18'i erkek (%66,6 ) ve 9'u kızdı (%33,4). Tanıda hastaların ortalama yaşları 2 ile 15 yaş arasında ve ortalama  $6,7 \pm 3,0$  idi(Şekil 4.1).Kontrol grubu ise 7 erkek (%64) ve 4 kızdan (%36) oluşmaktaydı ve ortalama yaş  $5,7 \pm 2,5$  yıl idi.Erkek/kız oranı ise 1.75 olarak hesaplandı (Şekil 4.2).

Cinsiyet ve yaş açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların 23'ü (%85,2) 10 yaş altındaydı.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalamaları

Tablo 4.1. Gruplara göre cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları

	n	Erkek/kız oranı	Yaş ortalaması $\pm$ SD
<b>HSP grubu</b>	27	2,0 (18/9)	6,7 $\pm$ 3,0 yıl (sınır 2-15 yaş)
<b>Sağlıklı kontrol grubu</b>	11	1,75 (7/4)	5,7 $\pm$ 2,5 yıl (sınır 2-10 yaş)

Hastaların 11'i (%40.5) ilkbahar, 5'i (%18.5) yaz, 6'sı (%22.5) sonbahar ve 5'i (% 18.5) kış mevsiminde başvurdu. Buna göre başvuruların önemli bir kısmının ilkbahar ve yaz mevsimlerinde olduğu görüldü (Şekil 4.3).

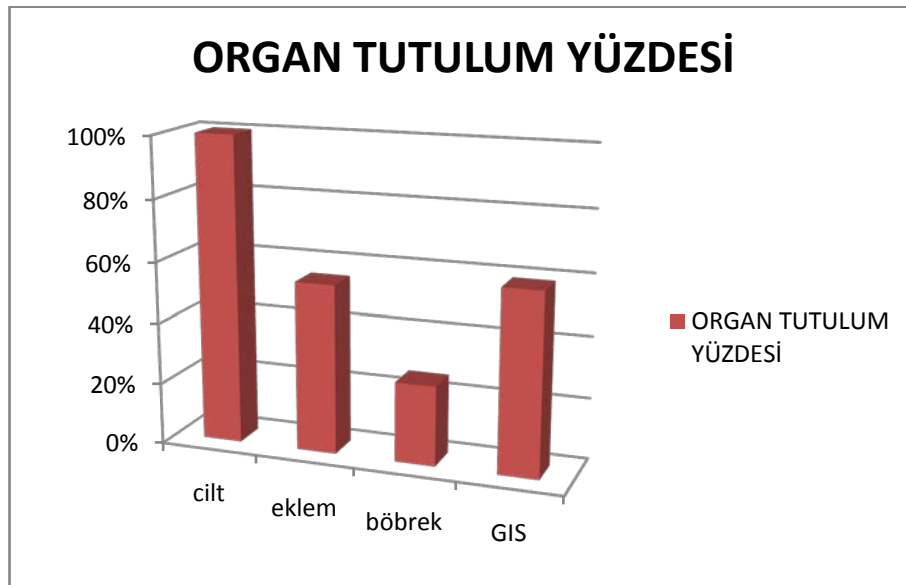


Şekil 4.3. HSP'li hastaların mevsimlere göre dağılım yüzdesi

Hastaların sistem tutulumları değerlendirildiğinde; cilt tutulumu 27(%100) hastada mevcutken, eklem tutulumu 15(%55) hastada pozitif, böbrek tutulumu 9 (%33) hastada pozitif, gastrointestinal tutulum ise 16 (%59) hastada pozitif. Sadece bir(%3) hastada skrotal tutulum mevcuttu. Hasta grubunda merkezi sinir sistemi tutulumu görülmedi (Tablo 4.2) (Şekil 4.4)

Tablo 4.2. HSP'li 27 hastanın majör sistem tutulumları ve yüzdeleri

<b>Klinik tutulum</b>	<b>sayı</b>	<b>%</b>
<b>Cilt tutulumu</b>	27	100
<b>Eklem tutulumu</b>	15	55
<b>Böbrek tutulumu</b>	9	33
<b>GİS tutulumu</b>	16	59



Şekil 4.4. HSP'li 27 hastanın majör sistem tutulumları ve yüzdeleri

Gastrointestinal sistem tutulumu-karın ağrısı, bulantı, kusma, melena, gaytada gizli kan- 16 (%59) hastada pozitifken, hiçbir hastada masif kanama, invajinasyon, perforasyon gelişmedi.Bu 16 hastanın 14'ünde (%87) karın ağrısı mevcutken, gaytada gizli kan tüm hasta grubunun 6'sında pozitif olarak saptandı.

Böbrek tutulumu 9 (%33.3) hastada mevcuttu. Bu 9 hastanın 5 (%55)'inde sadece mikroskopik hematüri şeklinde böbrek tutulumu varken; 3 (%33) hastada mikroskopik hematüri ve proteinüri saptandı. İzlemde 5 hastanın mikroskopik hematürisi kayboldu. Proteinüri ve hematüri olan hastalara biyopsi yapıldı ve sadece bir hastada HSPN saptandı.

Hastalar muhtemel risk faktörleri açısından sorgulandığında;üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirme öyküsü 16(%59),ilaç kullanma 3(%11) hastada pozitif

olarak saptandı. Aşılama, yiyecek alerjisi, travma veya soğuga maruz kalma öyküsü alınmadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların risk faktörleri

Hastaların kan kompleman C3 düzeylerine bakıldığında; 54-197 mg/dl aralığında ve ortalaması  $131 \pm 30$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 106-192 mg/dl arasında ve ortalama  $153 \pm 26$  idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.6).

Hastaların kan kompleman C4 düzeylerine bakıldığında 12-40 mg/dl aralığında ve ortalaması  $24 \pm 7$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunda ise C4 düzeyleri 14-38 mg/dl arasında ve ortalama  $24 \pm 8$  mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.7).

Hastaların kan IgG düzeyleri 489-1490 mg/dl arasında ve ortalaması  $971 \pm 208$  mg/dl idi. Sadece 1 (%3) hastada IgG düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise kan IgG düzeyleri 456-1125 mg/dl arasında ve ortalaması  $859 \pm 229$  mg/dl idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.8).

Hastaların kan IgA düzeyleri 56-453 mg/dl arasında ve ortalaması  $190 \pm 95$  mg/dl idi. Dört (%14.8) hastada IgA düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise kan IgA düzeyleri 69-265 mg/dl arasında ve ortalaması  $168 \pm 69$  mg/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistik açıdan anlamlı fark



saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Şekil 4.9).

Hastaların kan IgM düzeyleri 45-160 mg/dl arasında ve ortalaması  $92\pm 28$  mg/dl idi. Bir (%3) hastada IgM düzeyinin düşük olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise IgM düzeyleri 46-140 mg/dl arasında ve ortalaması  $82\pm 27$  mg/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Şekil 4.10).

Hastaların hemogramları incelendiğinde lökosit sayıları 4.8-23.6( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) arasında ve ortalaması  $12 \pm 4.8(\times 1000/\mu\text{l})$  idi. Hastaların 17'sinde (%63) lökositoz (lökosit sayısı  $10.0 \times 1000/\mu\text{l}$ 'in üzeri) saptandı. Kontrol grubunda lökosit sayıları 5.8-10.8( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) arasında ve ortalaması  $8.0 \pm 1.5(\times 1000/\mu\text{l})$  idi (Şekil 4.11).

Hasta grubunda absolü nötrofil sayısı incelendiğinde nötrofil sayıları 2.1-20.9 ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) arasında ve ortalaması  $8.0 \pm 4.74$  ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) idi. Kontrol grubunda absolü nötrofil düzeyleri ise 1.9-4.8 ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) arasında ve ortalaması  $4.4 \pm 1.9$  ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) idi. Kontrol grubu ve hasta grubu karşılaştırıldığında toplam beyaz küre ve absolü nötrofil düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptandı. ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.12).

Hemoglobin değerleri HSP'li grupta 11.1-16.2 g/dl arasında ve ortalaması  $13.1\pm 1.2$  g/dl idi. Kontrol grubunda ise hemoglobin değerleri 10.8-15.8 g/dl arasında ve ortalaması  $12.9\pm 1.4$  g/dl idi. Hemoglobin değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.13).

Trombosit değerleri hasta grubunda 189-765 ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) ve ortalaması  $390\pm 133$  ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) bulundu. 8 hastada (%29) trombositoz (trombosit sayısı  $450 \times 1000/\mu\text{l}$  üzeri) tespit edildi. Kontrol grubunda ise trombosit değerleri 165-425( $\times 1000/\mu\text{l}$ ) ve ortalaması  $294\pm 88(\times 1000/\mu\text{l})$  bulundu. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.14).

Akut faz reaktanı olarak ESH değerlendirildiğinde; HSP grubunda 6-71 mm/saat ve ortalama  $26\pm 17$  mm/saat bulundu. Kontrol grubunda ise 4-18 mm/saat ve ortalama  $10.8\pm 4.9$  mm/saat bulundu. İki grup arasında istatistik açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.15).

Hastaların kan üre azotu düzeyleri 5-23 mg/dl arasında ve ortalaması  $11.6\pm 4.2$  mg/dl idi. Kontrol grubunda kan üre azotu düzeyleri 8-19 mg/dl arasında ve ortalaması  $13.4\pm 3.2$  mg/dl idi. Hastaların kreatinin düzeyleri 0.2-1 mg/dl arasında ve ortalaması  $0.4\pm 0.18$  mg/dl idi. Kontrol grubunun kreatinin düzeyleri 0.4-0.9 mg/dl

arasında ve ortalaması  $0.65 \pm 0.15$  mg/dl idi. Hem kreatinin hem kan üre azotu düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiki fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastaların protrombin zamanı 10.0-14.5 sn arasında ve ortalaması  $11.8 \pm 1.1$  sn idi. Kontrol grubunda protrombin zamanı 10.9-12.8 sn arasında ve ortalaması  $11.9 \pm 0.56$  sn idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.16).

Hastaların aktive protrombin zamanı 25-46 sn arasında ve ortalaması  $33 \pm 4$  sn idi. Kontrol grubunda protrombin zamanı 27-34sn arasında ve ortalaması  $33 \pm 1.9$  sn idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.17).

Hastaların fibrinojen düzeylerine bakıldığında 195-482 mg/dl aralığında ve ortalaması  $331 \pm 72$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunda ise fibrinojen düzeyleri 292-399 mg/dl arasında ve ortalama  $338 \pm 44$  mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.3) (Tablo 4.4) (Şekil 4.18).

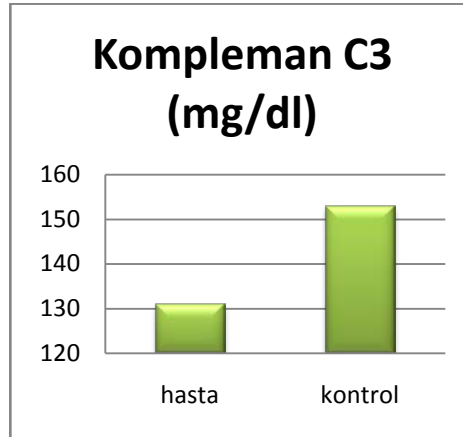
Hastaların INR düzeyleri 0.8-1.15 arasında ve ortalaması  $1.0 \pm 0.1$  idi. Kontrol grubunda INR düzeyleri 1.10-1.23 arasında ve ortalaması  $1.15 \pm 0.04$  idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.19).

Tablo 4.3.Grupların hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

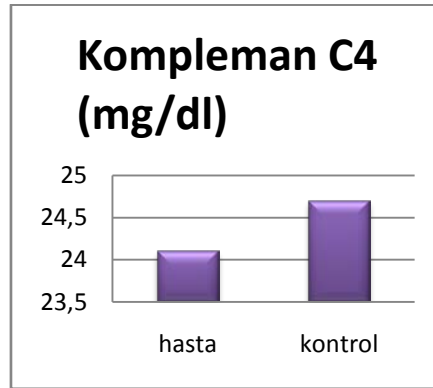
Parametre	Hasta (n:27) Ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n:11) Ortalama $\pm$ SD	P
Beyaz küre ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	12 $\pm$ 4.8	8.0 $\pm$ 1.5	p<0.05
Absolü nötrofil sayısı ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	8.0 $\pm$ 4.7	4.4 $\pm$ 1.9	p<0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13,1 $\pm$ 1,2	12,9 $\pm$ 1,4	p>0.05
Platelet ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	393 $\pm$ 132,351	294 $\pm$ 88,6	p<0.05
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	26,5 $\pm$ 17,8	10,8 $\pm$ 4,9	p<0.05
Protrombin zamanı (sn)	11,8 $\pm$ 1,1	11,964 $\pm$ 0,5 sn	p>0.05
Aktive protrombin zamanı (sn)	33,015 $\pm$ 4,379	33,364 $\pm$ 1,9633	p>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	331,58 $\pm$ 72,536	338,27 $\pm$ 44,428	p>0.05
INR	1,0850 $\pm$ ,11204	1,1500 $\pm$ ,04171	p>0.05

Tablo 4.4.Grupların biyokimyasal laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

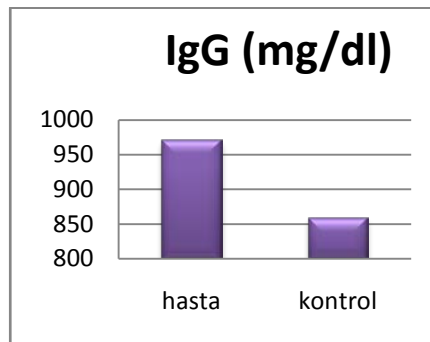
Parametre	Hasta (n:27) Ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n:11) Ortalama $\pm$ SD	P
C3 (mg/dl)	131,963 $\pm$ 30,8327	153,727 $\pm$ 26,7061	p<0.05
C4 (mg/dl)	24,189 $\pm$ 7,0034	24,727 $\pm$ 8,5216	p>0.05
IgG (mg/dl)	971,22 $\pm$ 208,913	859,18 $\pm$ 229,982	p>0.05
IgA (mg/dl)	190,81 $\pm$ 95,816	168,18 $\pm$ 69,488	p>0.05
IgM (mg/dl)	92,85 $\pm$ 28,729	82,73 $\pm$ 27,767	p>0.05
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	11.6 $\pm$ 4.2	13,7 $\pm$ 3,5	p>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.4 $\pm$ 0.18	0,6 $\pm$ 0,15	p>0.05



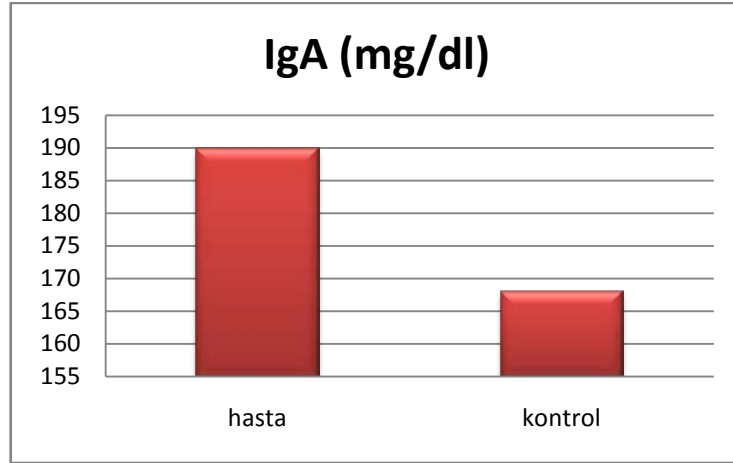
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunun kan kompleman C3 düzeyleri



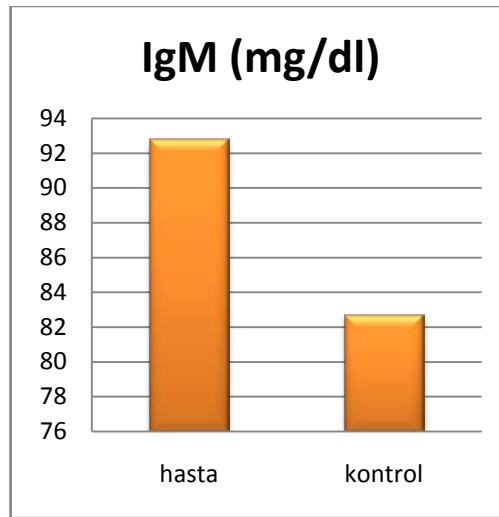
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubunun kan kompleman C4 düzeyleri



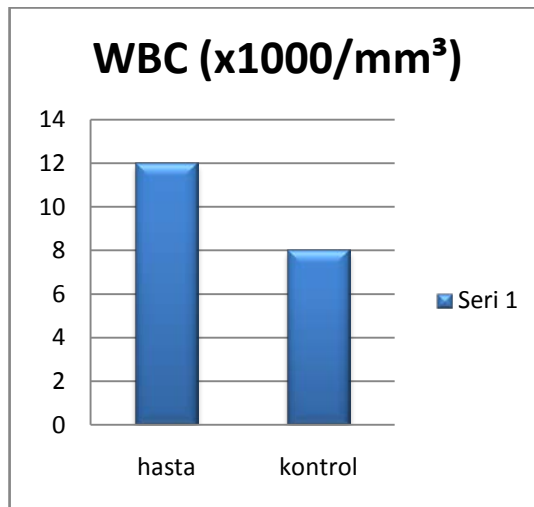
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubunun IgG düzeyleri



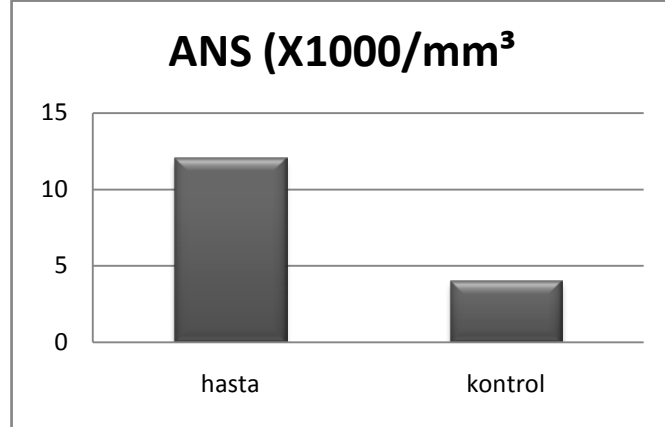
Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubunun IgA düzeyleri



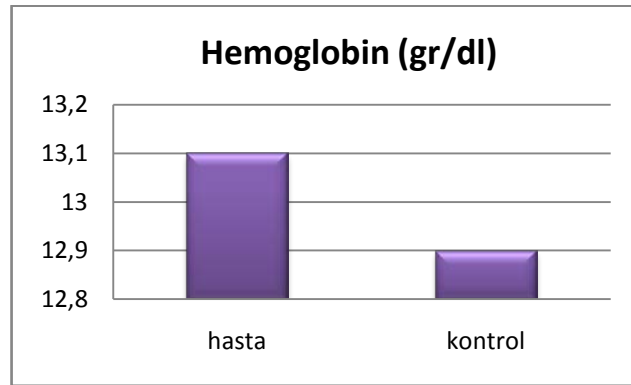
Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubunun IgM düzeyleri



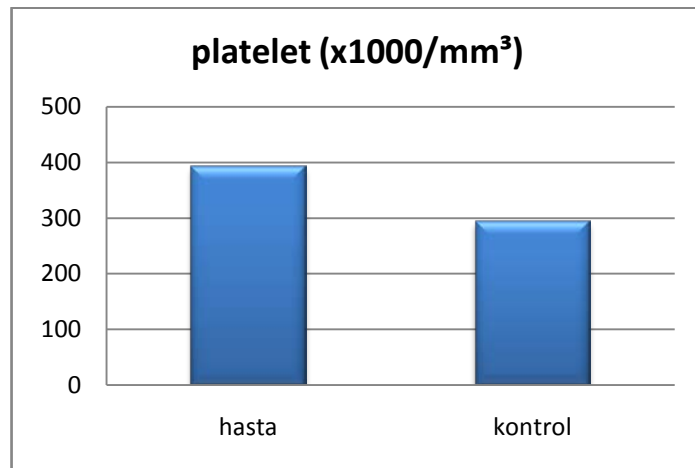
Şekil 4.11. Hasta ve kontrol grubunun WBC (beyaz küre) düzeyleri



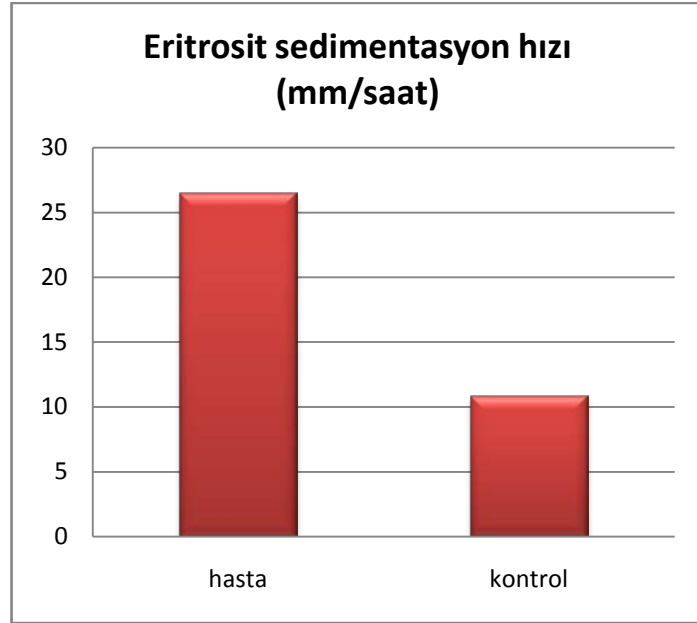
Şekil 4.12. Hasta ve kontrol grubunun ANS (absolü nötrofil sayısı) düzeyleri



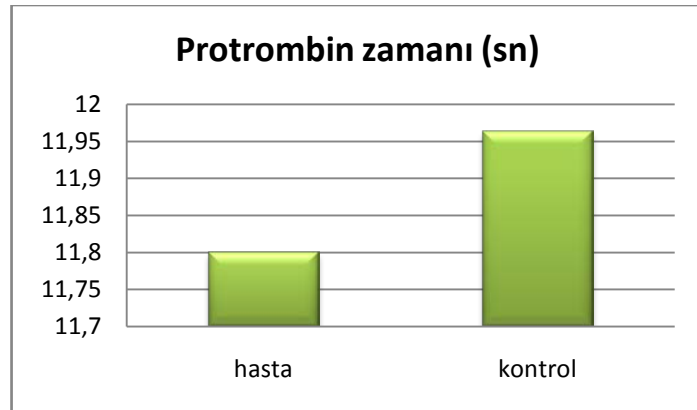
Şekil 4.13. Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri



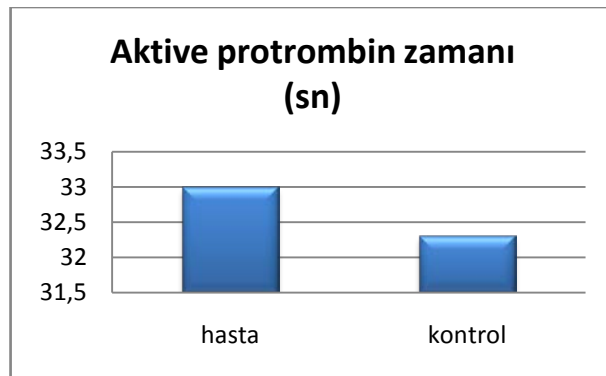
Şekil 4.14. Hasta ve kontrol grubunun platelet düzeyleri



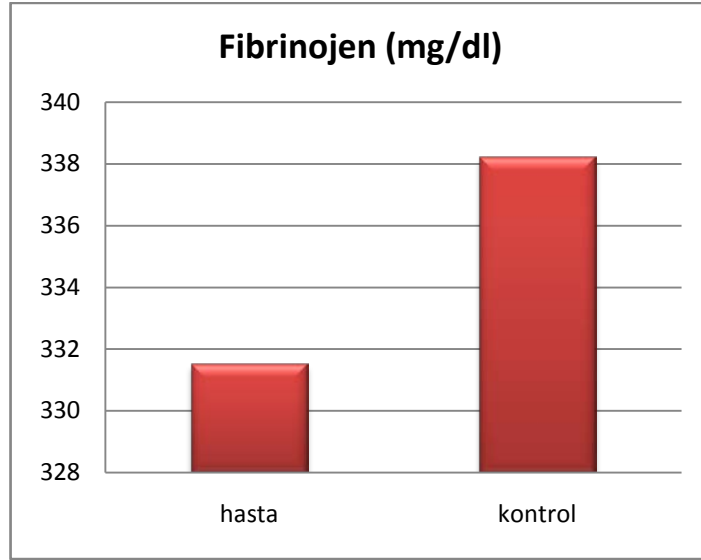
Şekil 4.15. Hasta ve kontrol grubunun ESH düzeyleri



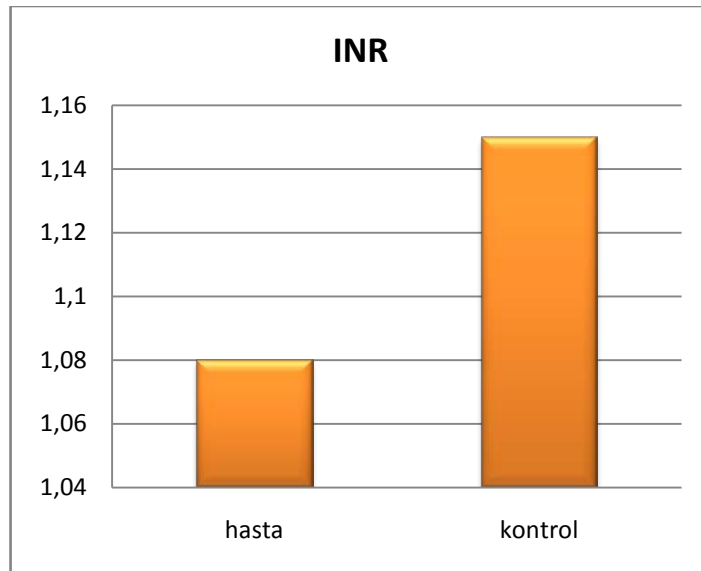
Şekil 4.16. Hasta ve kontrol grubunun protrombin zamanı düzeyleri



Şekil 4.17. Hasta ve kontrol grubunun aktive protrombin zamanı düzeyleri



Şekil 4.18. Hasta ve kontrol fibrinojen düzeyleri



Şekil 4.19. Hasta ve kontrol grubunun INR düzeyleri

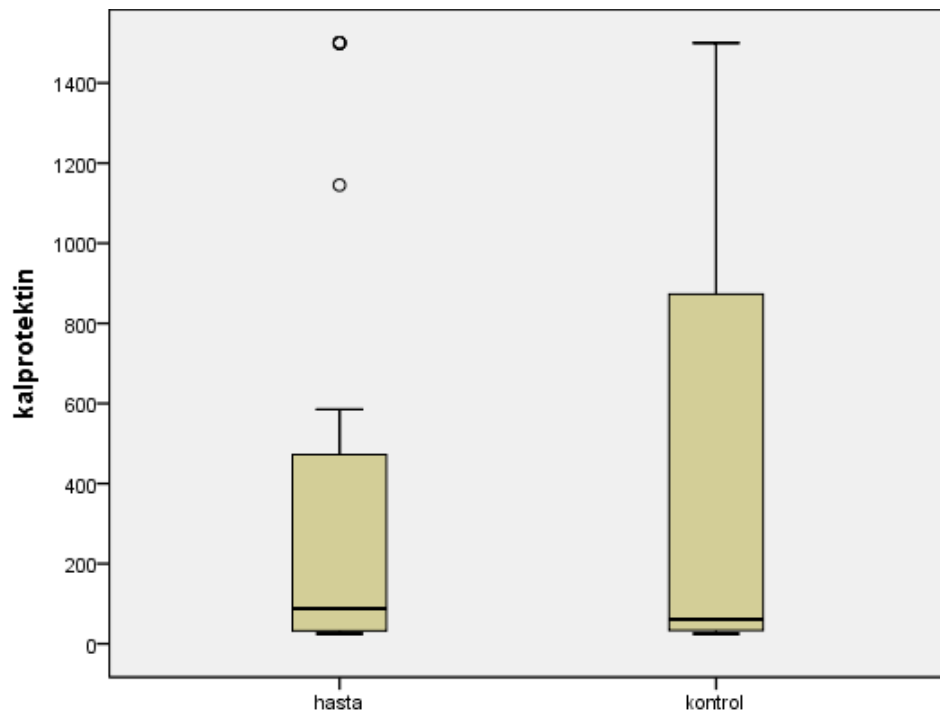
Hastaların gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında median 88  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü.

Kontrol grubunda gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında ise, median 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta ve 25-1500  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü. Hasta grubunda fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti, ancak istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).



Tablo 4.5.Grupların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta n:27 Median (alt-üst)	Kontrol n:11 Median (alt-üst)	P
Kalprotektin ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ gayta)	88 (25-1500)	61 (25-1500)	$p>0,05$



Şekil 4.20.Grupların fekal kalprotektin düzeyleri

Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda gaytada kalprotektin düzeyi bakıldığında median 212  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü. Gastrointestinal sistem tutulumu olmayan hastalarda gaytada kalprotektin düzeyi bakıldığında ise median 57  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü ancak istatistik açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6)

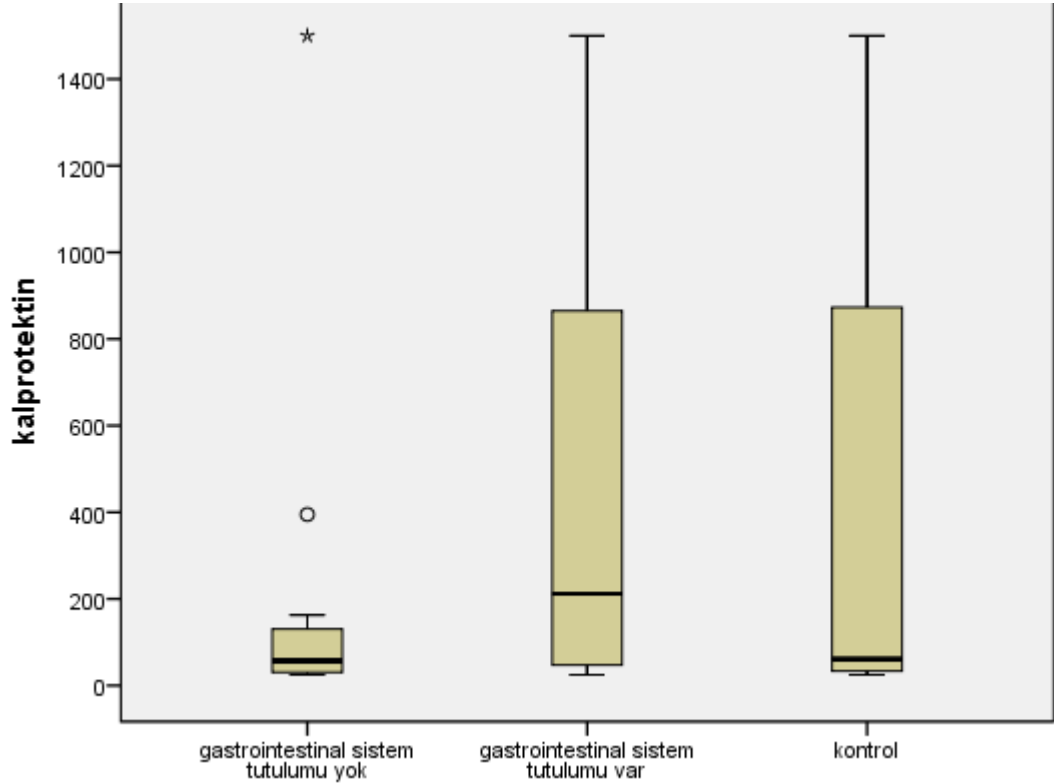
Tablo 4.6. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

<b>Parametre</b>	<b>Gastrointestinal tutulumu (+) n:16 Median (alt-üst)</b>	<b>Gastrointestinal tutulumu (-)n:11 Median (alt-üst)</b>	<b>P</b>
<b>Kalprotektin</b> ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ gayta)	<b>212</b> (25-1500)	<b>57</b> (25-1500)	p>0,05

Gastrointestinal sistem tutulumu olanlarda gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında median 212  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü; kontrol grubunda ise gayta kalprotektin düzeyi median 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü ve bu sonuç istatistik açıdan anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarla kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

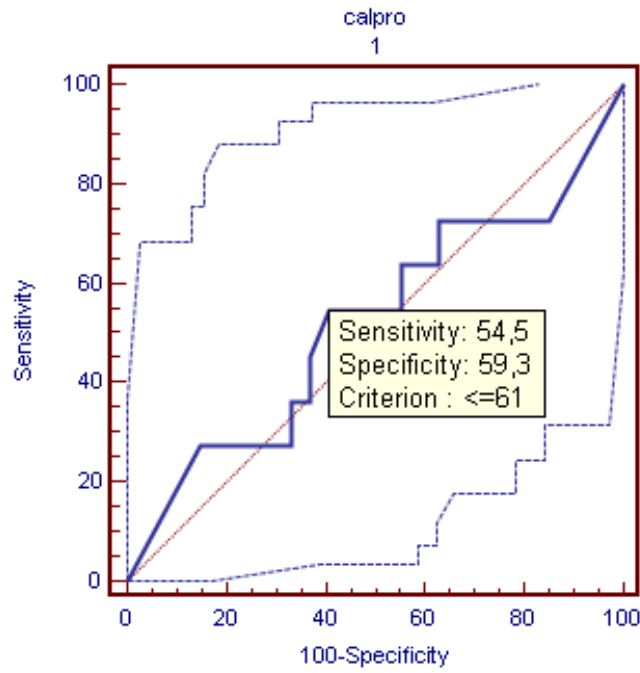
<b>Parametre</b>	<b>Gastrointestinal tutulumu (+) n:16 Median (alt-üst)</b>	<b>Kontrol grubu n:11 Median (alt-üst)</b>	<b>P</b>
<b>Kalprotektin</b> ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ gayta)	212 (25-1500)	61 $\mu\text{g}/\text{gr}$ gayta (25-1500)	p<0,05



Şekil 4.21. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyleri

Gayta kalprotektin düzeyleri açısından tüm çalışma grubu incelendiğinde cut-off değerimiz 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olarak tesbit edildi ve bu değer in sensitivitesi % 54,5 , spesifitesi ise % 59.3 olarak bulundu.

Bu cut-off değerine göre gastrointestinal tutulumu olan 16 hastamızı değerlendirdiğimizde 11 (%68) hastada kalprotektinin 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta üstünde olduğu, 5 hastada (%32) ise 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta altında olduğu görüldü (Şekil 4.22). Kontrol grubuna baktığımızda ise bu oranlar sırasıyla 5 (%45) ve 6 (%55) idi, ve iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.22. Fekal kalprotektin düzeyleri için Roc curve analizi

Gaytada gizli kan pozitif olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri median 67  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-585  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü. Gaytada gizli kan negatif olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri median 98  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-585  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise fekal kalprotektin düzeyleri median 61  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta olduğu ve değerlerin 25-1500  $\mu\text{g}/\text{gr}$  gayta arasında olduğu görüldü. Bu üç grup arasında fekal kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p < 0.05$ )

Tablo 4.8. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

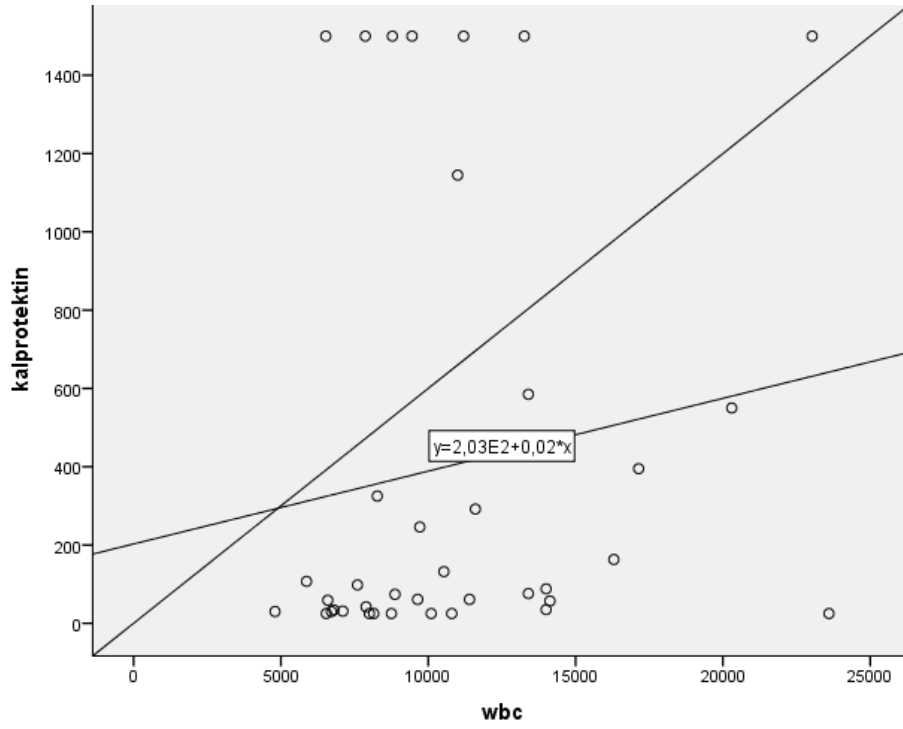
Parametre	GGK (+) hasta median (min- maks) n:6	GGK (-) hasta median (min- maks) n:21	Kontrol median (min-maks) n:11	p
Kalprotektin ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ gayta)	67 (25-585)	98 (25-1500)	61 (25-1500)	P1>0.05 P2>0.05 P3>0.05

Gayta kalprotektin düzeyleri ile, absolüte nötrofil sayısı, hemoglobin, platelet, eritrosit sedimentasyon hızı, C3, C4, IgG , IgA, IgM, gaytada gizli kan düzeyleri, protrombin zamanı, aktive protrombin zamanı, ve INR düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında, istatistiki açıdan anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 4.9).

Ancak beyaz küre ve fibrinojen düzeyleri ile gayta kalprotektin düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu ( $p < 0.05$ )

Tablo 4.9. Gayta kalprotektin düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

<b>Parametre</b>	<b>P</b>	<b>r</b>
<b>WBC</b>	<b><i>p=0,048</i></b>	r=,384
<b>ANS</b>	p=0,100	r=,323
<b>Hemoglobin</b>	p=0,687	r=-,161
<b>Platelet</b>	p=0,850	r=,252
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı</b>	p=0,437	r=,294
<b>Kompleman C3</b>	p=0,647	r=,116
<b>Kompleman C4</b>	p=0,347	r=,147
<b>IgG</b>	p=0,347	r=-,342
<b>IgA</b>	p=0,941	r=-,002
<b>IgM</b>	p= 0,683	r=,053
<b>Gaytada gizli kan</b>	p=0,794	r=,029
<b>Protrombin zamanı</b>	p=0,663	r=-,073
<b>Aktive protrombin zamanı</b>	p=0,365	r=-,106
<b>Fibrinojen</b>	<b><i>p=0,05</i></b>	r=,086
<b>INR</b>	p=0,973	r=-,131



Şekil 4.23. Gayta kalprotektin düzeyleri ile beyaz küre düzeylerinin korelasyonu

Hasta grubunda mevsimsel dağılım, idrar protein düzeyleri, böbrek tutulumu varlığı, karın ağrısı varlığı, bulantı, kusma, gastrointestinal sistem tutulumu varlığı ile gaytada kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendiğinde karın ağrısı ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ( $p<0.05$ ), diğer parametreler ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Gayta kalprotektin düzeyleri ile klinik parametrelerin korelasyonu.

<b>Parametre</b>	<b>P</b>	<b>r</b>
<b>Mevsimsel dağılım</b>	p=0,190	r=,125
<b>İdrar protein düzeyleri</b>	p=0,063	r=,272
<b>Böbrek tutulumu varlığı</b>	p=0,194	r=,326
<b>Karın ağrısı varlığı</b>	<i>p=0,05</i>	r=,092
<b>Bulantı</b>	p=0,069	r=,327
<b>Kusma</b>	p=0,142	r=,218
<b>Gastrointestinal sistem tutulumu varlığı</b>	p=0,272	r=,087

## 5. TARTIŞMA

Henoch Schönlein Purpurası, küçük damar duvarlarına IgA çökmesi sonucu gelişen akut lökositoklastik vaskülitte bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir.ve her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın sıklık 2-8 yaşları arasında ve erkeklerde kızlardan 1.5 kat fazladır. Büyük serilerde ortalama yaş 6 olarak bulunmuştur (1, 2, 23, 25). Bizim çalışmamızda da hastalarımız 2-15 yaş arasında olup, ortalama ise 6.7 yaş olarak bulunmuştur. Yine hasta grubumuzda erkek/kız oranına baktığımızda %66.6 erkek ve %33.4 kız olarak bulunmuştur ve erkek/kız oranı 2 olarak tesbit edilmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak olguların %85,2'sinin 10 yaş altında olduğu tesbit edilmiştir. Gerek cinsiyet dağılımı gerekse 10 yaş altı hasta oranı literatür ile uyumludur(2, 42).

Hastalık tüm yıl boyunca görülebilir. Fakat çalışmaların çoğunda kış ve sonbahar aylarında artan mevsimsel dağılıma dikkat çekilmiştir Yaz aylarında görülmesi nadirdir(1, 2, 8, 25, 27). Hastalarımızın mevsimsel dağılıma baktığımızda %40.5'i ilkbahar, %18.5'si yaz, %22'si sonbahar ve %18.5'inin de kış mevsiminde başvurduğu görülmüştür.Burada dikkati çeken husus kış mevsimindeki hastalarımızın oranının düşüklüğüdür.Trappani ve ark. (42) çalışmasında yaz mevsimi %5, diğer mevsimler ise yaklaşık olarak eşit dağılım gösterirlerken, Fretzayas ve ark. (83) çalışmasında hastaların %70.2 sinin sonbahar-kış aylarında başvurduğu bildirilmiştir.Penny K ve ark.'nın HSP epidemiyolojisine yönelik 12 yıllık süreci içeren çalışmalarında ise başvuru yine kış mevsiminde en yüksek , yaz mevsiminde ise en düşük olarak bulunmuştur.(28).Yine ülkemizden yapılan retrospektif analizlere bakacak olursak, Ersen ve ark. (303) 42 olgunun retrospektif analizini yaptıkları çalışmalarında hastaların %31 oranında sonbahar; %31 oranında kış; %23.9 oranında yaz ve %14.1 oranında da ilkbahar mevsiminde başvurdukları , Dicle Üniversitesi'nden Aydın Ece ve ark'nın (304)2000-2007 yılları arasında izlenen 214 HSP'li hastada yaptıkları retrospektif analiz sonucunda ise hastaların %40'ının ilkbahar mevsiminde başvurduğunu görürüz. Buradaki dağılım farklılığı yıl içerisinde gelişen özellikle üst solunum yollarını tutan enfeksiyon epidemiyolojisi ve ülkelere göre mevsimsel dağılım farklılıkları ile ilgili olabilir.

Henoch Schönlein Purpurası'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.



Ancak hastalığın immün kompleksler ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda en çok üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle de grup A- $\beta$  hemolitik streptokoklar suçlanmıştır (2, 3). Çalışmalarda HSP'li olguların %30-50'sinde hastalıktan 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır %20-50'sinde ASO yüksekliği ve %5-30'unda boğaz kültüründe GABS üremesinin saptandığı bildirilmektedir (38, 305). Üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü pozitifliği Ersen ve ark. (303) çalışmasında %45.2, Ece ve ark. (304) çalışmasında %63.6 ve Gürgöze ve ark. (306) ise %46 olarak bulunmuştur. Fretzayas ve ark. (83) çalışmasında ise, oran %64'tür. Çakır ve ark.'nın (136) çalışmalarında; üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünü %14, olarak bildirmişlerdir. Sticca ve ark. (307) 98 HSP'li çocuktan oluşan çalışmalarında hastaların %16'sında boğaz kültüründe GABS saptamışlardır. Çalışmamızda ise hastalarımızın %59'unda üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü pozitif. Enfeksiyonlar ile HSP ilişkisi kontrollü çalışmalarda kanıtlanamamış olmakla birlikte bizim çalışmamızda da yine %59 gibi yüksek bir oranın mevcudiyeti, HSP ile enfeksiyonların ilişkisiyle açıklanabilir. Bu da:

1-**Molecular mimicry** (taklit) hipotezine göre; bazı mikroorganizmaların insanlardaki küçük damarlarla ortak epitoplara taşıdığı ve vücut mikropla karşılaşınca oluşan humoral ve hücrel immün yanıtın damarlarla çapraz reaksiyona gireceği öne sürülmektedir.

2-**Bystander activation** hipotezine göre ise; patojenler nonspesifik inflamasyona yol açarak doku hasarına neden olmakta ve bu arada normalde bağışıklık sistemiyle hiç karşı karşıya kalmamış olan bazı otoantijenlerin sekestrasyonuna neden olmaktadır.

3-**Altered self** hipotezine göre; mikrop direkt olarak damarlardaki proteinlerle etkileşime geçerek immün sistemi aktive edip yeni bir neo antijen oluşmasına neden olmaktadır.

4-**Süperantijen** hipotezine göre ise; streptokok ve bazı virüsler antijen presenting cell tarafından prezentasyona ihtiyaç duymayan süperantijenler oluştururlar. Bu antijenler direk olarak T hücrelerini aktive edebilirler. HSP'nin patogeneğinde ilk hadise muhtemel bir endotelial hasar ve ardından da lökositlerin o bölgeye invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar yanıtıdır (90).

Literatüre baktığımızda HSP için tetikleyici ajan olarak enfeksiyon etkeni

mikroorganizmalar dışında; aşular, ilaçlar, travma, gıda alerjileri gibi pek çok faktör ileri sürülmüştür (1, 40, 42) Çalışmamızda literatürde bildirilen bu faktörlerden ilaç kullanım öyküsü 3 olguda saptanırken aşılama yiyecek alerjisi travma ve soğuğa maruz kalma öyküleri alınmadı.

Henoch Schönlein purpurasında cilt, eklem, gastrointestinal sistem, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organlar etkilenir. İtalya'dan Trapani ve ark. (42) 150 HSP'li çocuktan oluşan çalışmalarında palpabl purpurayı %100, eklem tutulumunu %74, gastrointestinal sistem tutulumunu %51, renal tutulumu %54, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumunu %13 olarak bulmuşlardır. Ülkemizden Peru ve ark'nın (308) 254 HSP'li çocuğu içeren retrospektif çalışmasında; palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66, gastrointestinal sistem tutulumu %56, renal tutulum %30, olarak bildirilmiştir. Kasapçopur ve ark. da 220 HSP'li çocuğu içeren çalışmasında palpabl purpurayı tüm olgularda görürken, eklem tutulumunu %70, gastrointestinal sistem tutulumunu %75, renal tutulumu %47 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olguların tümünde cilt tutulumu görülürken, eklem tutulumu %55 ,gastrointestinal sistem tutulumu %59 , renal tutulum %33 , skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %3 olguda tespit edildi. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise hiçbir hastada görülmedi. Sistem tutulumları literatürde bildirilen organ tutulumları ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda gaytada aşıkâr veya gizli kan hastalarımızın %22'sinde tesbit edilmiştir. Literatürle de uyumlu bu oran Yunanistan'da %39,2, Çin'de %18; Saulsbury ve ark'nın çalışmasında ise, %33 olarak bulunmuştur (2, 5, 83).

Henoch Schönlein purpurasında GİS tutulumu akut dönemdeki en önemli, fatal komplikasyondur. Ülkemizden çalışmalarda Ersen ve ark. (303) %52 olguda GİS tutulumu rapor ederlerken, Gürgöze ve ark.'da (309) bu oran %62'dir. Bizim çalışmamızda ise karın ağrısı, bulantı, kusma ve gaytada gizli ve/veya aşıkâr kanama ile giden gastrointestinal tutulum bulgularının oranı %59'dur. Hastalarımızın hiçbirinde melena tesbit edilmedi. Ayrıca Saulsbury (2) ve Trapani (42) GİS kanamasının sadece karın ağrısı olan olgularda gördüklerini bildirmişlerdir, bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine iki (%7) olguda gaytada gizli kan pozitif olmasına rağmen karın ağrısı mevcut değildi. Bu da bize karın ağrısı olmaksızın hastanın GİS kanama ile başvurabileceğini düşündürdü.

Henoch Schönlein purpurasında laboratuvar bulguları spesifik değildir ve tanı koydurucu değerleri yoktur; ancak ayırıcı tanıda yararlıdır. HSP’de lökosit düzeylerinde ve akut faz reaktanlarında hafif bir artış görülebilir (2, 12, 128).

HSP hastalarında laboratuvar bulguları olarak orta düzeyde lökositoz görülebildiği bilinmektedir. Trapani ve ark’nın (42) çalışmasında ; lökositoz %21, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği %57 oranında tespit edilmiştir. Fretzayas ve ark.(83) çalışmasında ise, lökositoz %25, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği %40.5 olarak tesbit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak eritrosit sedimentasyon hızı hastaların %52’sinde yüksek bulunurken, lökositoz %63’ünde mevcuttu. HSP’li hastalarda ESR ve lökosit düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre istatistik açıdan anlamlı yüksek saptanması akut faz yanıtını göstermektedir.

Trombositler akut faz reaktanıdır, bundan dolayı da sayıları sistemik enfeksiyonlar, inflamatuvar hadiseler, kanama ve tümörler gibi birçok farklı durumda artış gösterirler (310-312).HSP de bir vaskülitir ve akut inflamasyon nedenli trombositozun görüldüğü bir hastalıktır. Fretzayas ve ark. (83) çalışmasında trombositoz oranını %39.5 olarak bulunmuştur. Bizim hastalarımızda da ortalama trombosit değeri  $390000 /\text{mm}^3$  olarak bulundu ve %29 hastada trombositoz (trombosit değerleri  $>450000/\text{mm}^3$  ) tesbit edildi. Trombosit sayılarına bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubu lehine istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ ). Sekonder veya reaktif trombositoz olarak adlandırılan bu durumun olası nedeni kronik inflamasyon, enfeksiyon ve malign durumlarda meydana gelen (IL)-1, IL-6, ve IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretimidir. Yükselmiş IL-1, IL-6, ve CRP, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) düzeyleri bu sitokinlerin sekonder trombositozda rol oynayabileceğini göstermektedir (313-316).

HSP’de patofizyolojinin temelinde IgA anormalliği bulunmaktadır. Hastalığın başlangıcında pek çok çocukta yüksek IgA ve normal IgG, IgM, IgD düzeyi saptanmaktadır. Literatürde de hastaların %22-57’sinde IgA yüksekliği görülebildiği bildirilmektedir fakat bu yükseklik ile hastalığın prognozu arasında bir korelasyon olmadığı da yine bilgilerimiz arasındadır (1, 185, 186). Çalışmamızda kontrol grubu ile hastalar arasında IgA düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark

görülmemiştir. IgA artışının olası mekanizması birçok fonksiyonu bulunan ve birçok hücre türünün proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynayan bir büyüme faktörü olan transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ )'nın HSP hastalarında artış gösterip IgA üretimi üzerine olası "switch faktör" etkisi göstermesi nedeniyledir. IgA üzerine öne sürülen bir diğer mekanizma ise IgA'nın inkomplet galaktozilasyonudur (91).

HSP ile kompleman sistemi arasında ilişki mevcuttur. HSP nefritli hastalarda ve IgA nefropatili olanlarda IgA birikimi genellikle C3, properdin ve MAC (membrane attack complex) ile ilişkilidir (93, 94). HSP'de kompleman sistem aktivasyonu hem alternatif hem de lektin yollarından olmaktadır ve özellikle HSP nefritinin prognozunun seyrinde önemli olduğu bildirilmiştir (95). Hisano ve ark(95). yaptıkları çalışmada HSP nefritli hastalarda mezangiumda C3c, C4, MBL, ve MASP-1 (Mannoz bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz) immunohistolojik olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda C1q birikimi mevcut değildir. Bu da kompleman sisteminin hem alternatif hem de lektin yollarından aktive olduğunu göstermektedir. Kompleman düzeylerinin, hastaların %4.2-20 sinde düşük olabileceği literatürde bildirilmiştir(1, 4). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum C3 ve C4 düzeyleri açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

HSP'de GİS tutulumu basit karın ağrısından barsak perforasyonuna kadar gidebilen geniş spektrumlu bir komplikasyondur. Görüntüleme tetkikleri (direkt karın grafisi, abdominal eko, abdominal kompüterize tomografi ve panendoskopi) ve gaytada gizli kan testleri önemli tetkiklerdir.

Chang ve ark'nın (5) 261 gastrointestinal tutulumu olan HSP'li hastanın radyografik, ultrasonik ve endoskopik bulgularını potansiyel fatal komplikasyonların tesbiti açısından değerlendirdikleri ve gereksiz laparotomileri azaltma konusundaki başarılarını inceledikleri çalışmalarında yoğun karın ağrısı olan tüm hastalarda kanlı gayta, melena veya hematemez varlığı tesbit edilmiştir. Endoskopik radyolojik ve sonografik tetkiklerin hastanın kliniği ile pozitif korelasyonu ancak gaytada gizli kanın 3+ veya 4+ bulunduğu durumlarda mevcut olarak bulunmuştur. Direkt karın grafisi ancak perforasyon şüphesi varsa önerilmektedir. İnvajinasyon veya perforasyonun ekarte edilmesinde önerilen tetkik de abdominal ultrasonudur. Dolayısıyla, hastaların gastrointestinal bulgularının önce klinik olarak

değerlendirilmesi gerekir, ardından da bulgulara (kusma, melena, hematemez, perforasyon...) göre tetkikin yapılması gereklidir. HSP'de tüm hastalarda gaytada gizli kan tetkiki çalışılmalıdır, çünkü gaytada gizli kan en ucuz, non-invazive tetkiktir ve GİS tutulumunu değerlendirme açısından yüksek öneme sahiptir(25, 43, 317).

Kalprotektin de GİS tutulumunun varlığını gösteren potansiyel bir belirteç olarak düşünülebilir. Kalprotektinin değerli bir inflamasyon markeri (akut faz reaktanı) olabileceği ilk tesbit edildiği dönemden bu yana öne sürülmektedir (232, 236). Serum kalprotektin düzeylerinin artışı farklı immün ve immünopatolojik reaksiyonlarda, özellikle akut inflamasyon veya Th1 aracılı immün cevaplarda ortaya çıkar. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırmda CRP ile karşılaştırılabilir seviyede görünmektedir. CRP'den daha sensitif bir akut faz reaktanı olduğunu iddia eden yayınlar dahi mevcuttur. (232).Sepsis menenjit pnömoni gibi ağır enfeksiyonlarda seviyesi normal değerlerin 40-130 katına çıkmaktadır (236)

Romatoid artrit, JRA'da, SLE'de, erişkin Still hastalarında, polimyaljia romatika olgularında, kalprotektin düzeyleri yüksek bulunmuştur (256-261, 318). Yine benzer şekilde akciğer enfeksiyonlarında, böbrek transplantasyonunda erken akut rejeksiyon markeri olarak değerli bir inflamatuvar markerdir (265, 269, 270).

Bizim çalışmamızda HSP hastalarında kontrol grubuna göre fekal kalprotektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla yüksek bulundu. Bunun olası nedeni de kalprotektinin HSP de mevcut olan sistemik inflamasyonla olan ilişkisidir. Dışkı kalprotektin düzeylerinin klasik inflamasyon belirteçleri olan ESH, fibrinojen, WBC ile korelasyon göstermesi bu durumu kanıtlamaktadır. Tüm hastalarda fekal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak artmamış olması kalprotektinin kanda değil dışkıda bakılmış olması ile ilişkili olabilir. Çünkü GİS tutulumu olan HSP hastalarımızda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptadık (Tablo 4.9).

Çalışmamızda gastrointestinal tutulumu olan hastalarla kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistik açıdan anlamlı bir yükseklik saptadık. Kalprotektin, inflamasyonu gösteren bir marker olduğu için; GİS'de inflamasyon yaratan hastalıklarda; düzeyleri, hastalığın seyriyle ilişkisi, tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı birçok araştırmamızın konusu

olmuştur. Birçok bilim insanı özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları için non-invaziv bir marker tesbit etmeye çalışmaktadır ve kalprotektin de bunlardan biridir. Nötrofil elastaz, lökosit esteraz, interlökin 1 $\beta$ , interlökin 1 reseptör antagonisti, TNF- $\alpha$ , PAF ve eozinofilik katyonik protein gibi markerlar inflamatuvar barsak hastalıklarında gaytada tesbit edilmektedir ve aktive hastalıkta konsantrasyonları remisyon dönemine nazaran daha yüksektir. Bu hastalık grubunda, kalprotektinin izlemde ve relaps-remisyonda invaziv girişim gerekliliğini azaltma konusundaki etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiştir (9). Bununla beraber irritabl barsak sendromu olan hastalarda ise fekal kalprotektin seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuştur. Dolayısı ile inflamatuvar barsak hastalığı ile fonksiyonel barsak hastalığını ayırt etmede kalprotektin başarılı bir markerdir. Tiblle ve ark. (280) aktif crohn hastalığı ile irritable barsak sendromunu %100 sensitivite ve %97 spesifite ile kalprotektin kullanarak ayırmışlar, Bunn ve ark. (10, 281) ise bu ayrımı pediatrik popülasyonda göstermişlerdir. Von roon ve ark. (282) ise yaptıkları prospektif çalışmada, histolojik bulgularla kalprotektin düzeylerini karşılaştırmışlar ve %95 sensitivite, %9 spesifite ile IBD tesbit etmişlerdir. van Rheenen ve ark. (283) ise yaptıkları meta analizde IBD şüphesi olup da endoskopi gereği duyulacak hastaları taramada gayta kalprotektin düzeyinin iyi bir marker olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgiler ışığında kalprotektinin, gastrointestinal inflamasyonu iyi seviyede gösteren bir marker olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

HSP sistemik bir vaskülit olduğu için, barsaklarda da damar tutulumu yaratmakta ve sonuçta bir inflamasyon söz konusu olmaktadır (90). Oluşan bu nötrofil migrasyonu ile lökostoklasis meydana gelmektedir. Kalprotektin ise, nötrofillerin sitoplazma proteinlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Bu durum da onun neden inflamasyonda miktarının arttığını açıklar.

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda fekal kalprotektin seviyelerinin artması inflame mukozadan bağırsak lümenine nötrofil migrasyonuna bağlanmıştır ve bu da aktif inflamatuvar barsak hastalığının en önemli göstergesidir (284). Fekal kalprotektin ile barsak lümenindeki nötrofil miktarı korele olduğundan, fekal kalprotektin seviyeleri inflamatuvar barsak hastalığının klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi ile koreledir. Böylece inflamatuvar barsak hastalığının takibinde, tedaviye yanıtı gözlemlenmede ve relapsları belirlemede kullanılabilir bir marker

olarak görülmektedir (10, 280, 281, 285). Fekal kalprotektin konsantrasyonları intestinal permeabilite düzeyiyle korelasyon göstermektedir. Tüm bu veriler ışığında, fekal kalprotektin düzeylerinin, gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda kontrol grubuna göre artmış olması bize, kalprotektinin HSP’de GİS tutulumunda kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Hastalarımızda karın ağrısı varlığı ile kalprotektin düzeyleri arasında ilişki bulunması da bu öngörümüzü desteklemektedir (Tablo 4.10)

Bu düşüncemizin aksine bir şekilde gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar ile olmayan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerine bakıldığında, istatistik açıdan anlamlı bir fark olmaması, düşük spesifite ve sensitivite değerlerinin varlığı kalprotektinin GİS tutulumu saptama kabiliyetinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Daha anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde etmek için gaytada kalprotektin düzeylerinin yanında özellikle GİS tutulumu düşünülen hastalarda endoskopik biyopsi örnekleriyle inflamasyondaki artışın immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmesine ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dışkı kalprotektin seviyesinin tüm HSP hastaları göz önüne alındığında kullanışlı bir marker olmadığı ancak HSP’de gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda kullanılabilirliği öne sürülebilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı tarafından HSP tanısı konulan, yaşları 2-15 yıl arasında değişen 9 kız, 18 erkek toplam 27 çocuk ve adölesançalışmayadahil edildi.

2. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu, sağlıklı 11 olgu kontrol grubuolarak seçildi.

3. Hasta grubunda olguların 9'u (%33.4) kız, 18'i (%66.6) erkek, yaşları  $6.7\pm 3.0$  yıl; Kontrol grubunda ise olguların 4'ü (%36) kız, 7'si (%64) erkek, yaşları  $5.7\pm 2.5$  yıl idi. Her iki grup arasında cinsiyet oranları ve yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

4. Hastaların 11'i (%40.5) ilkbahar, 5'i (%18.5) yaz, 6'sı (%22.5) sonbahar ve 5'i (% 18.5) kış mevsiminde başvurdu.

5. Hastalarda cilt tutulumu  $27/27$ (%100) oranında, eklem tutulumu  $15/27$ (%55),böbrek tutulumu  $9/27$  (%33), gastrointestinal tutulum ise  $16/27$  (%59) oranında görüldü.

6. Gastrointestinal sistem tutulumu 16 (%59) hastada pozitifken, hiçbir hastada masif kanama, invajinasyon, perforasyon gelişmedi.

7. Böbrek tutulumu olan 9 hastanın 5 (%55)'inde sadece mikroskopik hematüri şeklinde böbrek tutulumu varken; 3 (%33) hastada mikroskopik hematüri ve proteinüri saptandı. İzlemde 5 hastanın mikroskopik hematürisi kayboldu.

8. Hastaların HSP için risk faktörlerine bakıldığında; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜS YE) geçirme öyküsü 16 (%59), ilaç kullanma 3 (%11) hastada pozitif olarak saptandı.

9. Hastaların kan kompleman C3 düzeylerine bakıldığında; 54-197 mg/dl aralığında ve ortalaması  $131 \pm 30$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 106-192 mg/dl arasında ve ortalama  $153 \pm 26$  idi. Her iki grup arasında istatistik açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ )

10. Hastaların kan IgA düzeyleri 56-453 mg/dl arasında ve ortalaması  $190 \pm 95$  mg/dl idi. Dört (%14.8) hastada IgA düzeyinin yüksek olduğu



görüldü. Kontrol grubunda ise kan IgA düzeyleri 69-265 mg/dl arasında ve ortalaması 168±69 mg/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**11.** Kontrol grubu ve hasta grubu karşılaştırıldığında toplam beyaz küre ve absöü nötrofil düzeyleri arasında istatistik açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark saptandı. ( $p<0.05$ )

**12.** Trombosit değerleri hasta grubunda 189-765(x1000/ $\mu$ l) ve ortalaması 390±133(x1000/ $\mu$ l) bulundu. Kontrol grubunda ise trombosit değerleri 165-425(x1000/ $\mu$ l) ve ortalaması 294±88(x1000/ $\mu$ l) bulundu. Her iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).

**13.** Akut faz reaktanı olarak ESH değerlendirildiğinde; HSP grubunda 6-71 mm/saat ve ortalama 26±17 mm/saat bulundu. Kontrol grubunda ise 4-18 mm/saat ve ortalama 10.8±4.9 mm/saat bulundu. İki grup arasında istatistik açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ )

**14.** Hasta ve kontrol grupları arasında protrombin zamanı, aktive protrombin zamanı, INR ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında istatistik açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

**15.** Hastaların gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında median 88  $\mu$ g/gr gayta olduğu ve değerlerin 25-1500  $\mu$ g/gr gayta arasında olduğu görüldü. Kontrol grubunda gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında ise, median 61  $\mu$ g/gr gayta ve 25-1500  $\mu$ g/gr gayta arasında olduğu görüldü. Hasta grubunda fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti, ancak istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )

**16.** Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda gaytada kalprotektin düzeyi bakıldığında median 212  $\mu$ g/gr gayta olduğu ve değerlerin 25-1500  $\mu$ g/gr gayta arasında olduğu görüldü. Gastrointestinal sistem tutulumu olmayan hastalarda gaytada kalprotektin düzeyi bakıldığında ise median 57  $\mu$ g/gr gayta olduğu ve değerlerin 25-1500  $\mu$ g/gr gayta arasında olduğu görüldü ancak istatistik açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )

**17.** Gastrointestinal sistem tutulumu olanlarda gayta kalprotektin düzeylerine bakıldığında median 212  $\mu$ g/gr gayta olduğu ve değerlerin 25-1500  $\mu$ g/gr

gayta arasında olduğu görüldü; kontrol grubunda ise gayta kalprotektin düzeyi median 61 µg/gr gayta olduğu ve değerlerin 25-1500µg/gr gayta arasında olduğu görüldüve bu sonuç istatistik açıdan anlamlıydı (p<0.05)

**18.** Gayta kalprotektin düzeyleri açısından tüm çalışma grubu incelendiğinde cut-off değerimiz 61 µg/gr gayta olarak tesbit edildi ve bu değerin sensitivitesi % 54,5 , spesifitesi ise % 59.3 olarak bulundu.

**19.** Gayta kalprotektin düzeyleri ile, beyaz küre ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p<0.05)

**20.** Hasta grubunda karın ağrısı varlığı ile gaytada kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde karın ağrısı ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü (p<0.05).

## KAYNAKLAR

1. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-schonlein purpura in children from northwestern Spain: A 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Sep; 80(5):279-290.
2. Saulsbury FT. Henoch-schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov; 78(6):395-409.
3. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet*. 2002; 360(9341):1197-1202.
4. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-schonlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum*. 1997 May; 40(5):859-864.
5. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-schonlein purpura: A review of 261 patients. *Acta Paediatr*. 2004 Nov; 93(11):1427-1431.
6. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-schonlein purpura. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug; 53(8):2011-2019.
7. Lindenauer SM, Tank ES. Surgical aspects of Henoch-schonlein's purpura. *Surgery*. 1966 Jun; 59(6):982-987.
8. Nielsen HE. Epidemiology of Schonlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand*. 1988 Jan; 77(1):125-131.
9. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jun; 12(6):524-534.
10. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: Validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Jul;

- 33(1):14-22.
11. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, Klug WA, Steinwurz F, Rossini LG, Candelaria PA. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes*. 2009; 2:221.
  12. Tizard EJ. Henoch-schonlein purpura. *Arch Dis Child*. 1999 Apr; 80(4):380-383.
  13. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-schonlein purpura: A review. *Am Fam Physician*. 1998 Aug; 58(2):405-408, 411.
  14. Saulsbury FT. Epidemiology of henoch-schonlein purpura. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69 Suppl 2:SII87-89.
  15. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb; 37(2):187-192.
  16. Heberden W: Commentaries on the History and Cure of Diseases. 1974 London, T. Payne, 1801, p 395
  17. Schönlein JL: Allgemeine Und Specielle Pathologie Und Therapie (vol 1, 3rd ed), 1847, p 48.
  18. Henoch E: Uber eine eigentumliche Form von Purpura. *Berl Klin Wochenschr* 11:641, 1874
  19. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of henoch-schonlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug; 33(8):1114-1121.
  20. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, Cuttica R, Khubchandani R, Lovell DJ, O'Neil KM, Quartier P, Ravelli A, Iusan SM, Filocamo G, Magalhaes CS, Unsal E, Oliveira S, Bracaglia C, Bagga A, Stanevicha V, Manzoni SM, Pratsidou P, Lepore L, Espada G, Kone-Paut I, Zulian F, Barone P, Bircan Z, Maldonado Mdel R, Russo R, Vilca I, Tullus K, Cimaz R, Horneff G,

- Anton J, Garay S, Nielsen S, Barbano G, Martini A. Eular/printo/pres criteria for henoch-schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood wegener granulomatosis and childhood takayasu arteritis: Ankara 2008. Part i: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* May; 69(5):790-797.
21. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, Buoncompagni A, Lazar C, Bilge I, Uziel Y, Rigante D, Cantarini L, Hilario MO, Silva CA, Alegria M, Norambuena X, Belot A, Berkun Y, Estrella AI, Olivieri AN, Alpigliani MG, Rumba I, Sztajn bok F, Tambic-Bukovac L, Breda L, Al-Mayouf S, Mihaylova D, Chasnyk V, Sengler C, Klein-Gitelman M, Djeddi D, Nuno L, Pruunsild C, Brunner J, Kondi A, Pagava K, Pederzoli S, Martini A, Ruperto N. Eular/printo/pres criteria for henoch-schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood wegener granulomatosis and childhood takayasu arteritis: Ankara 2008. Part ii: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* May; 69(5):798-806.
22. Ardoin PS, Fels E, Vasculitis syndromes. Chapter 161. Kliegman RM, Behrman RE, Stanton FB, Geme J St. III, Schor FN ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Elsevier/Saunders Company 2011;867-876.
23. Gedalia A. Henoch-schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Jun; 6(3):195-202.
24. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Jul; 16(3):411-425.
25. Robson WL, Leung AK. Henoch-schonlein purpura. *Adv Pediatr.* 1994; 41:163-194.
26. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of henoch-schonlein purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000 Feb; 35(2):319-322.
27. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Coppo R, Cornaglia M, Guarrera S, Mazzola G, Scolari F. Immunogenetics of henoch-schoenlein disease. *Eur J Immunogenet.* 1997 Oct; 24(5):323-333.
28. Penny K, Fleming M, Kazmierczak D, Thomas A. An epidemiological study of

- henoch-schonlein purpura. *Paediatr Nurs.* Dec; 22(10):30-35.
29. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-schonlein purpura: A review article. *South Med J.* 2007 Aug; 100(8):821-824.
  30. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* Apr; 14(2):121-129.
  31. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (schonlein-henoch syndrome): Review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child.* 1960 Jun; 99:833-854.
  32. Zhang Y, Gu W, Mao J. Sibling cases of henoch-schonlein purpura in two families and review of literature. *Pediatr Dermatol.* 2008 May-Jun; 25(3):393-395.
  33. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, De Giacomo C, Scotta MS. Hepatitis b virus infection and schonlein-henoch purpura. *Am J Dis Child.* 1984 Jul; 138(7):681-682.
  34. Gairdner D. The schonlein-henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med.* 1948 Apr; 17(66):95-122.
  35. Bilaloglu N. Schoenlein-henoch syndrome; a report of 131 children. *Clin Pediatr (Phila).* 1963 Oct; 2:541-544.
  36. Abdel-Al YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch schonlein purpura in arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med.* 1990 Jan; 42(1):52-57.
  37. al-Sheyyab M, el-Shanti H, Ajlouni S, Batieha A, Daoud AS. Henoch-schonlein purpura: Clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr.* 1996 Aug; 42(4):200-203.
  38. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group a streptococcal antigen in the glomeruli of children with henoch-schonlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003 Feb; 41(2):366-370.
  39. Islek I, Muslu A, Totan M, Gok F, Sanic A. Henoch-schonlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int.* 2002 Oct; 44(5):545-546.
  40. Lefrere JJ, Courouce AM, Soulier JP, Cordier MP, Guesne Girault MC, Polonovski C, Bensman A. Henoch-schonlein purpura and human parvovirus infection. *Pediatrics.* 1986 Jul; 78(1):183-184.

41. Mishima Y, Takeuchi M, Kamisaka K, Okada C, Tada A, Kawahara S, Soda R, Takahashi K, Kibata M. [henoch-schonlein purpura associated with pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*. 1994 Jan; 69(1):21-25.
42. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch schonlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Dec; 35(3):143-153.
43. Szer IS. Henoch-schonlein purpura: When and how to treat. *J Rheumatol*. 1996 Sep; 23(9):1661-1665.
44. Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, Torok TJ, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of human parvovirus b19 infection in children with henoch-schonlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1996 May; 39(5):880-881.
45. Veraldi S, Rizzitelli G. Henoch-schonlein purpura and human parvovirus b19. *Dermatology*. 1994; 189(2):213-214.
46. Schwarz TF, Bruns R, Schroder C, Wiersbitzky S, Roggendorf M. Human parvovirus b19 infection associated with vascular purpura and vasculitis. *Infection*. 1989 May-Jun; 17(3):170-171.
47. Sharan G, Anand RK, Sinha KP. Schonlein-henoch syndrome after insect bite. *Br Med J*. 1966 Mar 12; 1(5488):656.
48. Goodman MJ, Nordin JD, Belongia EA, Mullooly JP, Baggs J. Henoch-schonlein purpura and polysaccharide meningococcal vaccine. *Pediatrics*. Aug; 126(2):e325-329.
49. Urso R, Bevilacqua N, Gentile M, Biagioli D, Lauria FN. Pandemic 2009 h1n1 virus infection associated with purpuric skin lesions: A case report. *J Med Case Rep*. 5:132.
50. Watanabe T. Henoch-schonlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza a (h1n1). *Pediatr Nephrol*. May; 26(5):795-798.
51. Moots RJ, Keeling PJ, Morgan SH. Adult schonlein-henoch purpura after enalapril. *Lancet*. 1992 Aug 1; 340(8814):304-305.

52. Disdier P, Harle JR, Verrot D, Jouglard J, Weiller PJ. Adult schonlein-henoch purpura after lisinopril. *Lancet*. 1992 Oct 17; 340(8825):985.
53. Kaneko K, Igarashi J, Suzuki Y, Niijima S, Ishimoto K, Yabuta K. Carbamazepine-induced thrombocytopenia and leucopenia complicated by henoch-schonlein purpura symptoms. *Eur J Pediatr*. 1993 Sep; 152(9):769-770.
54. Sola Alberich R, Jammoul A, Masana L. Henoch-schonlein purpura associated with acetylsalicylic acid. *Ann Intern Med*. 1997 Apr 15; 126(8):665.
55. Prajapati C, Casson IF. Henoch-schonlein purpura associated with ranitidine. *Int J Clin Pract*. 1997 Jun; 51(4):251.
56. Drago F, Arditi MR, Rebora A. Henoch-schonlein purpura induced by fluoroquinolones. *Br J Dermatol*. 1994 Sep; 131(3):448.
57. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Hla-drβ1\*01 association with henoch-schonlein purpura in patients from northwest spain. *J Rheumatol*. 2001 Jun; 28(6):1266-1270.
58. Austin HA, 3rd, Balow JE. Henoch-schonlein nephritis: Prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis*. 1983 Mar; 2(5):512-520.
59. Saulsbury FT. Henoch-schonlein purpura. *Pediatr Dermatol*. 1984 Jan; 1(3):195-201.
60. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Buyan N. Hla-drβ1 alleles and henoch-schonlein purpura: Susceptibility and severity of disease. *J Rheumatol*. 2008 Jun; 35(6):1165-1168.
61. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakkaloglu SA, Buyan N, Hasanoglu E. Hla class 1 associations in henoch schonlein purpura: Increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol*. 2008 Jan; 27(1):5-10.
62. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Hla-b35 association with nephritis in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2002 May; 29(5):948-949.
63. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997 Feb;



- 24(2):323-327.
64. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? *Pediatr Nephrol.* 2007 Aug; 22(8):1083-1094.
65. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in henoch-schonlein purpura. *J Pediatr.* 2003 Nov; 143(5):658-661.
66. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Uguten D, Soy D, Kara N, Uncu N, Arisoy N, Ekim M. Mefv mutations modify the clinical presentation of henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol.* 2008 Dec; 35(12):2427-2429.
67. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of henoch-schonlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan; 7(3):179-184.
68. Padeh S, Passwell JH. Successful treatment of chronic henoch-schonlein purpura with colchicine and aspirin. *Isr Med Assoc J.* 2000 Jun; 2(6):482-483.
69. Saulsbury FT. Successful treatment of prolonged henoch-schonlein purpura with colchicine. *Clin Pediatr (Phila).* 2009 Oct; 48(8):866-868.
70. Amoroso A, Danek G, Vatta S, Crovella S, Berrino M, Guarrera S, Fasano ME, Mazzola G, Amore A, Gianoglio B, Peruzzi L, Coppo R. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in henoch-schoenlein patients. Italian group of renal immunopathology. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Dec; 13(12):3184-3188.
71. Brodkiewicz A, Ciechanowicz A, Urbanska A, Peregud-Pogorzelski J, Dzienski P, Subicka D, Fydryk J. [the i/d polymorphism of the ace gene in children with henoch-schoenlein purpura]. *Pol Merkur Lekarski.* 2000 Apr; 8(46):236-238.
72. Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ace gene in henoch-schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2000 Mar; 14(3):218-220.
73. Rueda B, Perez-Armengol C, Lopez-Lopez S, Garcia-Porrúa C, Martin J,

- Gonzalez-Gay MA. Association between functional haplotypes of vascular endothelial growth factor and renal complications in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2006 Jan; 33(1):69-73.
74. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2002 Jul; 29(7):1404-1407.
75. Amoli MM, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2004 Feb; 31(2):295-298.
76. Yang YH, Lai HJ, Kao CK, Lin YT, Chiang BL. The association between transforming growth factor-beta gene promoter c-509t polymorphism and chinese children with henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2004 Sep; 19(9):972-975.
77. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol*. 2002 Nov; 29(11):2367-2370.
78. Yi ZW, Fang XL, Wu XC, He XJ, He QN, Dang XQ, Zhu CP, Mo SH. Role of pax2 gene polymorphisms in henoch-schonlein purpura nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Feb; 11(1):42-48.
79. Amoli MM, Matthey DL, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2001 May; 28(5):1014-1018.
80. Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kallen R. Henoch-schonlein purpura: A diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract*. 1996 Nov; 43(5):495-498.

81. Saulsbury FT. Heavy and light chain composition of serum iga and iga rheumatoid factor in henoch-schonlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1992 Nov; 35(11):1377-1380.
82. Knight JF. The rheumatic poison: A survey of some published investigations of the immunopathogenesis of henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1990 Sep; 4(5):533-541.
83. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Henoch-schonlein purpura: A long-term prospective study in greek children. *J Clin Rheumatol.* 2008 Dec; 14(6):324-331.
84. Blanco Quiros A, Blanco C, Alvarez J, Solis P, Conde F, Gomez S. Anti-immunoglobulin antibodies in children with schonlein-henoch syndrome. Absence of serum anti-iga antibodies. *Eur J Pediatr.* 1994 Feb; 153(2):103-106.
85. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Dec; 10(12):2637-2644.
86. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of iga antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by tnf-alpha treatment in children with henoch-schonlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 2002 Nov; 130(2):352-357.
87. Saulsbury FT. Henoch-schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Jan; 13(1):35-40.
88. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ, Lee JY, Huang WQ, Mestecky J, Novak J. Serum levels of galactose-deficient iga in children with iga nephropathy and henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2007 Dec; 22(12):2067-2072.
89. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of henoch-schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* Jan; 25(1):19-26.
90. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between iga nephropathy and henoch-schonlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001 Mar; 59(3):823-834.

91. Levinsky RJ, Barratt TM. Iga immune complexes in henoch-schonlein purpura. *Lancet*. 1979 Nov 24; 2(8152):1100-1103.
92. Zhou JH, Huang AX, Liu TL, Kuang YJ. [a clinico-pathological study comparing henoch-schonlein purpura nephritis with iga nephropathy in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2003 Nov; 41(11):808-812.
93. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (mac) in idiopathic iga-glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1987 Mar; 31(3):820-829.
94. Bene MC, Faure GC. Composition of mesangial deposits in iga nephropathy: Complement factors. *Nephron*. 1987; 46(2):219.
95. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Iwasaki H. Activation of the lectin complement pathway in henoch-schonlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Feb; 45(2):295-302.
96. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, Stahl GL, Matsushita M, Fujita T, van Kooten C, Daha MR. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in iga nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun; 17(6):1724-1734.
97. Espinosa M, Ortega R, Gomez-Carrasco JM, Lopez-Rubio F, Lopez-Andreu M, Lopez-Oliva MO, Aljama P. Mesangial c4d deposition: A new prognostic factor in iga nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar; 24(3):886-891.
98. Claudy A. Coagulation and fibrinolysis in cutaneous vasculitis. *Clinics in dermatology*. 1999; 17(6):615.
99. Kiraz S, Ertenli Ih, Öztürk MA, Haznedaroğlu IbC, Çelik Is, Çalgüneri M. Pathological haemostasis and prothrombotic state in behçet's disease. *Thrombosis research*. 2002; 105(2):125-133.
100. Prandota J, Pankow-Prandota L, Kotecki L. Impaired activation of the fibrinolytic system in children with henoch-schonlein purpura: Beneficial effect of hydrocortisone plus sigma-aminocaproic acid therapy on disappearance rate of cutaneous vasculitis and fibrinolysis. *Am J Ther*. 2001 Jan-Feb; 8(1):11-19.

101. Besbas N, Erbay A, Saatci U, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R. Thrombomodulin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in henoch-schönlein purpura. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998; 16(1):95.
102. Kamitsuji H, Tani K, Yasui M, Taniguchi A, Taira K, Tsukada S, Iida Y, Kanki H, Fukui H. Activity of blood coagulation factor xiii as a prognostic indicator in patients with henoch-schönlein purpura. *European journal of pediatrics*. 1987; 146(5):519-523.
103. Brendel-Muller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec; 16(12):1084-1088.
104. Ates E, Bakkaloglu A, Saatci U, Soylemezoglu O. Von willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Arch Dis Child*. 1994 Jan; 70(1):40-43.
105. Davin JC, Malaise M, Foidart J, Mahieu P. Anti-alpha-galactosyl antibodies and immune complexes in children with henoch-schonlein purpura or iga nephropathy. *Kidney Int*. 1987 May; 31(5):1132-1139.
106. Shu KH, Lu YS, Chen CH, Sheu SS, Chan LP, Lian JD. Serum immunoglobulin e in primary iga nephropathy. *Clin Nephrol*. 1995 Aug; 44(2):86-90.
107. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takechi H, Yamamoto K, Oshima N, Kumagai H. The role of nephritis-associated plasmin receptor (naplr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J Biomed Biotechnol*. 2012:417675.
108. Kikuchi Y, Yoshizawa N, Oda T, Imakiire T, Suzuki S, Miura S. Streptococcal origin of a case of henoch-schoenlein purpura nephritis. *Clin Nephrol*. 2006 Feb; 65(2):124-128.
109. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan; 19(1):80-94.

110. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas A. The role of cytokines in henoch schonlein purpura. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997; 26(6):456-460.
111. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in henoch-schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2001 Oct; 28(10):2269-2273.
112. Demircin G, Oner A, Unver Y, Bulbul M, Erdogan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with henoch schonlein purpura. *Acta Paediatr*. 1998 Aug; 87(8):848-852.
113. Mahajan V, Singh S, Khullar M, Minz RW. Serum and urine nitric oxide levels in children with henoch-schonlein purpura during activity and remission: A study from north india. *Rheumatol Int*. 2009 Jul; 29(9):1069-1072.
114. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in henoch-schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31(5):271-274.
115. Tsuji Y, Abe Y, Hisano M, Sakai T. Urinary leukotriene e4 in henoch-schonlein purpura. *Clin Exp Allergy*. 2004 Aug; 34(8):1259-1261.
116. Feehally J, Allen AC. Pathogenesis of iga nephropathy. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Feb; 150(2):91-98.
117. Rostoker G. Schonlein-henoch purpura in children and adults: Diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs*. 2001; 15(2):99-138.
118. Murgu A, Mihaila D, Cozma L, Chiforeanu AM. Indications and limitations of histopathological skin investigation of henoch-schonlein purpura in children. *Rom J Morphol Embryol*. 53(3 Suppl):769-773.
119. Athreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1995 Oct; 42(5):1239-1261.
120. Vernier RL, Worthen HG, Peterson RD, Colle E, Good RA. Anaphylactoid purpura. I. Pathology of the skin and kidney and frequency of streptococcal infection. *Pediatrics*. 1961 Feb; 27:181-193.
121. Coppo R, Amore A. Henoch-schönlein purpura. *Pediatric Nephrology: Sixth*

- Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. 2009:1111-1126.
122. Niaudet P, Murcia I, Beaufils H, Broyer M, Habib R. Primary iga nephropathies in children: Prognosis and treatment. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1993; 22:121-140.
  123. Simoneaux SF, Greenbaum LA. Diagnostic imaging. *Pediatric nephrology*: Springer; 2009. p. 535-564.
  124. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnararatchakit K, Chunharas A, Phuapradit P. Henoch-schonlein purpura: Clinical manifestations and long-term outcomes in thai children. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov; 85 Suppl 4:S1213-1218.
  125. Cameron JS. Henoch-schonlein purpura: Clinical presentation. *Contrib Nephrol.* 1984; 40:246-249.
  126. Trapani S, Mariotti P, Resti M, Nappini L, de Martino M, Falcini F. Severe hemorrhagic bullous lesions in henoch schonlein purpura: Three pediatric cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* Aug; 30(10):1355-1359.
  127. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schonlein-henoch nephritis. *Q J Med.* 1972 Jul; 41(163):241-258.
  128. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes. Chapter 166. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson BH, Stanton FB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Elsevier/Saunders Company 2007;1042-1049.
  129. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1976; 6:183-228.
  130. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of henoch-schonlein purpura. Italian group of renal immunopathology. *Ann Med Interne (Paris).* 1999 Feb; 150(2):143-150.
  131. Schwab J, Benya E, Lin R, Majd K. Contrast enema in children with henoch-schonlein purpura. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug; 40(8):1221-1223.
  132. Chesler L, Hwang L, Patton W, Heyman MB. Henoch-schonlein purpura with severe jejunitis and minimal skin lesions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan;

- 30(1):92-95.
133. Fitzgerald JF. Hsp--without p? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan; 30(1):5-7.
134. Godkin A, Thompson M, Summerfield J. Abdominal pain and melaena: An unusual cause. *Lancet.* 2000 Aug 12; 356(9229):562.
135. Gunasekaran T, Berman J, Gonzalez M. Duodenojejunitis: Is it idiopathic or is it henoch-schonlein purpura without the purpura? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2000; 30(1):22-28.
136. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, Erduran E, Gedik Y, Okten A. Henoch-schonlein purpura in north-eastern turkey. *Ann Trop Paediatr.* 2006 Mar; 26(1):59-65.
137. van der Boon F, Groeneweg M. [acute abdominal pain as the first sign of henoch-schonlein purpura; a hidden diagnosis in the absence of purpura]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 Nov 5; 149(45):2522-2526.
138. Reif S, Jain A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of henoch-schonlein purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1991 Apr; 80(4):482-485.
139. Nakayama N, Nagata S, Kawase R, Ishida Y, Kuwabara T, Tsumura T, Kimura S, Tsuji K, Ogoshi H, Kaneko M, Hidaka T. [a case of henoch-scholein purpura with acute pancreatitis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2009 Feb; 106(2):240-246.
140. Katz S, Borst M, Seekri I, Grosfeld JL. Surgical evaluation of henoch-schonlein purpura. Experience with 110 children. *Arch Surg.* 1991 Jul; 126(7):849-853; discussion 853-844.
141. Jasic M, Subat-Dezulovic M, Nikolic H, Jonjic N, Manestar K, Dezulovic M. Henoch-schonlein purpura complicated by appendicitis, intussusception and ureteritis. *Coll Antropol.* Mar; 35(1):197-201.
142. Gow KW, Murphy JJ, 3rd, Blair GK, Magee JF, Hailey J. Multiple entero-entero fistulae: An unusual complication of henoch-schonlein purpura. *J Pediatr*



- Surg. 1996 Jun; 31(6):809-811.
143. Doyle T, Mullany J. The radiological features of henoch-schonlein purpura in the gastro intestinal tract. *Australas Radiol.* 1986 Nov; 30(4):313-316.
144. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Kawasaki M, Iwai K, Hirakawa K, Tarumi K, Yao T, Iida M. Gi involvement in henoch-schonlein purpura. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec; 56(6):920-923.
145. Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, Min YI, Auh YH. Gastrointestinal involvement in henoch-schonlein syndrome: Ct findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Apr; 168(4):965-968.
146. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in henoch-schonlein purpura. *Clin Radiol.* 1994 May; 49(5):320-323.
147. Ozdemir H, Isik S, Buyan N, Hasanoglu E. Sonographic demonstration of intestinal involvement in henoch-schonlein syndrome. *Eur J Radiol.* 1995 May; 20(1):32-34.
148. Pery M, Alon U, Lachter JH, Kaftori JK, Gaitini D, Rosenberger A. The value of ultrasound in schoenlein-henoch purpura. *Eur J Pediatr.* 1990 Dec; 150(2):92-94.
149. Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in henoch-schonlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1992; 22(1):12-17.
150. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in henoch-schonlein purpura: A 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol.* 2005 Sep; 20(9):1269-1272.
151. Spasojevic-Dimitrijeva B, Kostic M, Peco-Antic A, Kruscic D, Cvetkovic M, Milosevski-Lomic G, Paripovic D. Henoch-schonlein purpura outcome in children: A ten-year clinical study. *Srp Arh Celok Lek.* Mar-Apr; 139(3-4):174-178.
152. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-schonlein purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Dec; 32(3):149-156.

153. Rieu P, Noel LH. Henoch-schonlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Feb; 150(2):151-159.
154. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in henoch-schonlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998 Jun; 53(6):1755-1759.
155. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, Locatelli F, Cagnoli L. Predictors of outcome in henoch-schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jun; 47(6):993-1003.
156. Habib R, Levy M. [nephropathies of rheumatoid purpura in children. Clinical and anatomical study of 60 cases]. *Arch Fr Pediatr*. 1972 Mar; 29(3):305-324.
157. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of henoch-schonlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*. 1988 Feb; 147(2):113-115.
158. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for henoch-schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2005 Sep; 90(9):916-920.
159. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the italian national registry of renal biopsies in children). Group of renal immunopathology of the italian society of pediatric nephrology and group of renal immunopathology of the italian society of nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb; 13(2):293-297.
160. Farine M, Poucell S, Geary DL, Baumal R. Prognostic significance of urinary findings and renal biopsies in children with henoch-schonlein nephritis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 May; 25(5):257-259.
161. Yoshikawa N, White RH, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in henoch-schoenlein nephritis. *Clin Nephrol*. 1981 Nov; 16(5):223-229.
162. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of

- childhood henoch-schonlein nephritis. *Lancet*. 1992 Feb 1; 339(8788):280-282.
163. Yildiz B, Kural N, Aydin B, Colak O. Increased serum levels of insulin-like growth factor (igf)-1 and igf-binding protein-3 in henoch-schonlein purpura. *Tohoku J Exp Med*. 2008 Apr; 214(4):333-340.
164. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloglu R, Caliskan S, Peru H, Cengiz N, Soylemezoglu O. Chronic kidney disease in children in turkey. *Pediatr Nephrol*. 2009 Apr; 24(4):797-806.
165. Desong L, Fang L, Songhui Z, Liu W, Shi M, Xiuying C, Liqun D, Yannan G, Jin W, Zheng W. Renin-angiotensin system gene polymorphisms in children with henoch-schonlein purpura in west china. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. Dec; 11(4):248-255.
166. Ozkaya O, Soylemezoglu O, Gonen S, Misirlioglu M, Tuncer S, Kalman S, Buyan N, Hasanoglu E. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Association with susceptibility to henoch-schonlein purpura and renal involvement. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov; 25(6):861-865.
167. Wang JJ, Shi YP, Yue H, Chun W, Zou LP. Ctl4-4 exon 1 +49a/g polymorphism is associated with renal involvement in pediatric henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. Nov; 27(11):2059-2064.
168. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Ramelli GP, Bianchetti MG. Nervous system dysfunction in henoch-schonlein syndrome: Systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec; 48(12):1524-1529.
169. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1997 Dec; 11(6):750-751.
170. Corbett ST, Lennington JN, Chua AN, Gonzales ET, Jr. Stenosing ureteritis in a 7-year-old boy with henoch-schonlein purpura nephritis: A case report and review of the literature. *J Pediatr Urol*. Dec; 6(6):538-542.
171. Kher KK, Sheth KJ, Makker SP. Stenosing ureteritis in henoch-schonlein purpura. *J Urol*. 1983 May; 129(5):1040-1042.

172. Siomou E, Serbis A, Salakos C, Papadopoulou F, Stefanidis CJ, Siamopoulou A. Masked severe stenosing ureteritis: A rare complication of henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2008 May; 23(5):821-825.
173. Soreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with henoch-schonlein purpura. *J Pediatr Surg*. 2005 Aug; 40(8):1243-1247.
174. Hara Y, Tajiri T, Matsuura K, Hasegawa A. Acute scrotum caused by henoch-schonlein purpura. *Int J Urol*. 2004 Jul; 11(7):578-580.
175. Chen CL, Chiou YH, Wu CY, Lai PH, Chung HM. Cerebral vasculitis in henoch-schonlein purpura: A case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*. 2000 Dec; 15(3-4):276-278.
176. Ostergaard JR, Storm K. Neurologic manifestations of schonlein-henoch purpura. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Mar; 80(3):339-342.
177. Mannenbach MS, Reed AM, Moir C. Atypical presentation of henoch-schonlein purpura. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Aug; 25(8):513-515.
178. Besbas N, Duzova A, Topaloglu R, Gok F, Ozaltin F, Ozen S, Bakkaloglu A. Pulmonary haemorrhage in a 6-year-old boy with henoch-schonlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2001; 20(4):293-296.
179. Markus HS, Clark JV. Pulmonary haemorrhage in henoch-schonlein purpura. *Thorax*. 1989 Jun; 44(6):525-526.
180. Wright WK, Krous HF, Griswold WR, Billman GF, Eichenfield LF, Lemire JM, Reznik VM. Pulmonary vasculitis with hemorrhage in anaphylactoid purpura. *Pediatric pulmonology*. 1994; 17(4):269-271.
181. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Pulmonary disease with hemorrhage in henoch-schoenlein purpura. *Pediatrics*. 1992 Jun; 89(6 Pt 2):1177-1181.
182. Cazzato S, Bernardi F, Cinti C, Tassinari D, Canzi A, Bergamaschi R, Corsini I, Capecci V, Cacciari E. Pulmonary function abnormalities in children with

- henoch-schonlein purpura. *Eur Respir J*. 1999 Mar; 13(3):597-601.
183. Chaussain M, de Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusion capacity in schonlein-henoch purpura. *J Pediatr*. 1992 Jul; 121(1):12-16.
184. Yilmaz D, Kavakli K, Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with henoch-schonlein purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Jan-Feb; 22(1):41-48.
185. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in henoch-schonlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002 Apr; 161(4):196-201.
186. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of henoch-schonlein purpura. *Eur J Pediatr*. Jun; 169(6):643-650.
187. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, Grossman D, Nagy J, Quacoe M, Malaise M, Hall M, Jansen F, Chantraine JM, et al. Possible pathogenic role of ige in henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1994 Apr; 8(2):169-171.
188. Namgoong MK, Lim BK, Kim JS. Eosinophil cationic protein in henoch-schonlein purpura and in iga nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 1997 Dec; 11(6):703-706.
189. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC, Aceto G, Altomare M, Schettini F. Von willebrand factor and factor xiii in children with henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1995 Oct; 9(5):603-605.
190. Kaneko K, Fujii S, Shono T, Matsumoto Y, Arii N. Diagnostic value of plasma factor xiii in henoch-schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun; 19(6):702-703.
191. Saulsbury FT, Kirkpatrick PR, Bolton WK. Iga antineutrophil cytoplasmic antibody in henoch-schonlein purpura. *Am J Nephrol*. 1991; 11(4):295-300.
192. Sinico RA, Tadros M, Radice A, Pozzi C, Quarenghi M, Comotti C, Gregorini G, Castiglione A, Arrigo G, D'Amico G. Lack of iga antineutrophil cytoplasmic antibodies in henoch-schonlein purpura and iga nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Oct; 73(1):19-26.

193. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of iga class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (anca) in childhood henoch-schonlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2004 Oct; 23(5):426-429.
194. Nakamura A, Fuchigami T, Inamo Y. Protein-losing enteropathy associated with henoch-schonlein purpura. *Pediatr Rep*. 2(2):e20.
195. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch schonlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008 Feb; 93(1):1-8.
196. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis: An update for the clinician. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30(6):315-322.
197. Szer IS. Henoch-schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan; 6(1):25-31.
198. Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. Jun; 25(6):1025-1035.
199. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997 Nov 20; 337(21):1512-1523.
200. Guissa VR, Aragao PA, Marques HH, Jacob CM, Silva CA. Chronic active epstein-barr virus infection mimicking henoch-schonlein purpura. *Acta Reumatol Port*. Oct-Dec; 35(5):513-517.
201. Davin JC. Henoch-schonlein purpura nephritis: Pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar; 6(3):679-689.
202. Krause I, Lazarov A, Rachmel A, Grunwald MM, Metzker A, Garty BZ, Halevy S, Nitzan M. Acute haemorrhagic oedema of infancy, a benign variant of leucocytoclastic vasculitis. *Acta Paediatr*. 1996 Jan; 85(1):114-117.
203. Gonggryp LA, Todd G. Acute hemorrhagic edema of childhood (ahe). *Pediatr Dermatol*. 1998 Mar-Apr; 15(2):91-96.
204. Dubin BA, Bronson DM, Eng AM. Acute hemorrhagic edema of childhood: An unusual variant of leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Aug; 23(2 Pt 2):347-350.
205. Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M, Vanoni F, Bernasconi M, Bianchetti MG,

- Simonetti GD. Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): A case series and systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct; 59(4):684-695.
206. Caksen H, Odabas D, Kosem M, Arslan S, Oner AF, Atas B, Akcay G, Ceylan N. Report of eight infants with acute infantile hemorrhagic edema and review of the literature. *J Dermatol*. 2002 May; 29(5):290-295.
207. Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: A prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988 Jan; 67(1):40-57.
208. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Hunder GG, Leavitt RY, Lie JT, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug; 33(8):1108-1113.
209. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006 Dec; 28(6):486-506.
210. Mudd SS, Findlay JS. The cutaneous manifestations and common mimickers of physical child abuse. *J Pediatr Health Care*. 2004 May-Jun; 18(3):123-129.
211. Heldrich FJ, Minkin S, Gatdula CL. Intravenous immunoglobulin in henoch-schonlein purpura: A case study. *Md Med J*. 1993 Jun; 42(6):577-579.
212. Bayrakci US, Topaloglu R, Soylemezoglu O, Kalyoncu M, Ozen S, Besbas N, Bakkaloglu A. Effect of early corticosteroid therapy on development of henoch-schönlein nephritis. *Journal of nephrology*. 2007; 20(4):406.
213. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in schonlein-henoch purpura syndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol*. 1988; 20(4):409-412.
214. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in henoch-schönlein purpura. *Pediatric Nephrology*. 1993; 7(1):69-71.
215. Mollica F, LiVolti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura.

- European journal of pediatrics. 1992; 151(2):140-144.
216. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on henoch-schonlein purpura: A systematic review. *Pediatrics*. 2007 Nov; 120(5):1079-1087.
217. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C. Prognosis of henoch-schonlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977 Jul 2; 2(6078):11-14.
218. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, Jeong HJ. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe henoch-schönlein nephritis in children? *Pediatric Nephrology*. 2005; 20(8):1087-1092.
219. Shenoy M, Bradbury MG, Lewis MA, Webb NJ. Outcome of henoch-schonlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2007 Oct; 22(10):1717-1722.
220. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of schonlein-henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1998 Apr; 12(3):238-243.
221. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of henoch-schonlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol*. 2001 Mar-Apr; 21(2):128-133.
222. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive henoch-schönlein purpura nephritis in children. *American journal of kidney diseases*. 1999; 33(3):427-433.
223. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive henoch-schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2004 Aug; 19(8):920-923.
224. Wright E, Dillon MJ, Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange. *Eur J Pediatr*. 2007 Feb; 166(2):145-151.



225. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Kim PK, Lee JS, Jeong HJ. Cyclosporin a therapy for severe henoch-schonlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Aug; 20(8):1093-1097.
226. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, Andre C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. High-dose immunoglobulin therapy for severe iga nephropathy and henoch-schonlein purpura. *Ann Intern Med.* 1994 Mar 15; 120(6):476-484.
227. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, Cetinyurek A, Yildiz N, Donmez O, Buyan N, Mir S, Arisoy N, Gur-Guven A, Alpay H, Ekim M, Aksu N, Soylu A, Gok F, Poyrazoglu H, Sonmez F. Henoch-schonlein nephritis: A nationwide study. *Nephron Clin Pract.* 2009; 112(3):c199-204.
228. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Jun 9; 19(6):739-744.
229. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte 11 protein, calprotectin. *Lancet.* 1990 Sep 29; 336(8718):763-765.
230. Bhardwaj RS, Zotz C, Zwadlo-Klarwasser G, Roth J, Goebeler M, Mahnke K, Falk M, Meinardus-Hager G, Sorg C. The calcium-binding proteins mrp8 and mrp14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol.* 1992 Jul; 22(7):1891-1897.
231. Kligman D, Hilt DC. The s100 protein family. *Trends Biochem Sci.* 1988 Nov; 13(11):437-443.
232. Striz I, Trebichavsky I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004; 53(3):245-253.
233. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The s100 protein family: History, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995; 37(4):417-429.
234. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tiaka EK, Potamianos SP. Calprotectin, calgranulin c, and other members of the s100 protein family in inflammatory bowel

- disease. *Dig Dis Sci.* Jun; 56(6):1601-1611.
235. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the I1 antigen. *Eur J Biochem.* 1983 Jul 15; 134(1):1-6.
236. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I. Plasma levels of the leukocyte I1 protein in febrile conditions: Relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and c-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984 Jun; 44(4):357-362.
237. Korndorfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (s100a8/s100a9)<sub>2</sub> heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two e-hand proteins. *J Mol Biol.* 2007 Jul 27; 370(5):887-898.
238. Loomans HJ, Hahn BL, Li QQ, Phadnis SH, Sohnle PG. Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin. *J Infect Dis.* 1998 Mar; 177(3):812-814.
239. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MK. Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (I1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *Am J Clin Pathol.* 1987 Jun; 87(6):700-707.
240. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 2001 Jul; 70(1):130-134.
241. Pillay SN, Asplin JR, Coe FL. Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol.* 1998 Aug; 275(2 Pt 2):F255-261.
242. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992 Sep; 27(9):793-798.
243. Kleinegger CL, Stoeckel DC, Kurago ZB. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Jul; 92(1):62-67.

244. Mahnke K, Bhardwaj R, Sorg C. Heterodimers of the calcium-binding proteins mrp8 and mrp14 are expressed on the surface of human monocytes upon adherence to fibronectin and collagen. Relation to tnf-alpha, il-6, and superoxide production. *J Leukoc Biol.* 1995 Jan; 57(1):63-71.
245. Gebhardt C, Breitenbach U, Tuckermann JP, Dittrich BT, Richter KH, Angel P. Calgranulins s100a8 and s100a9 are negatively regulated by glucocorticoids in a c-fos-dependent manner and overexpressed throughout skin carcinogenesis. *Oncogene.* 2002 Jun 20; 21(27):4266-4276.
246. Zheng L, Teschler H, Guzman J, Hubner K, Striz I, Costabel U. Alveolar macrophage tnf-alpha release and bal cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Sep; 152(3):1061-1066.
247. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of mrp8 (s100a8) and mrp14 (s100a9). *Biochim Biophys Acta.* 1998 Dec 10; 1448(2):200-211.
248. Eue I, Sorg C. Arachidonic acid specifically regulates binding of s100a8/9, a heterodimer complex of the s100 class of calcium binding proteins, to human microvascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2001 Feb 1; 154(2):505-508.
249. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, Harms E, Sorg C, Roth J. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Mar; 43(3):628-637.
250. Schaefer AW, Kamiguchi H, Wong EV, Beach CM, Landreth G, Lemmon V. Activation of the mapk signal cascade by the neural cell adhesion molecule 11 requires 11 internalization. *J Biol Chem.* 1999 Dec 31; 274(53):37965-37973.
251. Newton RA, Hogg N. The human s100 protein mrp-14 is a novel activator of the beta 2 integrin mac-1 on neutrophils. *J Immunol.* 1998 Feb 1; 160(3):1427-1435.
252. Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol.* 1995 Nov; 42(5):551-556.

253. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infect Immun*. 2001 Jun; 69(6):3692-3696.
254. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (11) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol*. 1985 Jul; 84(1):24-34.
255. Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkotter C, Golden BE, Richmond P, Klein N, Kovar IZ, Beattie JH, Wolska-Kusnierz B, Saito Y, Roth J. Hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia: A new disorder of zinc metabolism. *Lancet*. 2002 Nov 30; 360(9347):1742-1745.
256. Berntzen HB, Munthe E, Fagerhol MK. A longitudinal study of the leukocyte protein 11 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989 Nov; 16(11):1416-1420.
257. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31(6):351-354.
258. Hammer HB, Årdal S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde Dse, Uhlig T, Mowinckel P, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(8):1093-1097.
259. Berntzen HB, Fagerhol MK, Ostensen M, Mowinckel P, Hoyeraal HM. The 11 protein as a new indicator of inflammatory activity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991 Jan; 18(1):133-138.
260. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific s100a8/a9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Oct; 36(10):2190-2194.
261. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset still's disease. *J Rheumatol*. May; 37(5):1029-1034.

262. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: Relation to disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2005 Mar-Apr; 34(2):125-128.
263. Gonzalez-Lopez A, Aguirre A, Lopez-Alonso I, Amado L, Astudillo A, Fernandez-Garcia MS, Suarez MF, Batalla-Solis E, Colado E, Albaiceta GM. Mmp-8 deficiency increases tlr/rage ligands s100a8 and s100a9 and exacerbates lung inflammation during endotoxemia. *PLoS One.* 7(6):e39940.
264. Stockley RA, Dale I, Hill SL, Fagerhol MK. Relationship of neutrophil cytoplasmic protein (11) to acute and chronic lung disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984 Nov; 44(7):629-634.
265. Striz I, Wang YM, Svarcova I, Trnka L, Sorg C, Costabel U. The phenotype of alveolar macrophages and its correlation with immune cells in bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J.* 1993 Oct; 6(9):1287-1294.
266. Splichal I, Trebichavsky I, Splichalova A, Ditetova L, Zahradnickova M. Escherichia coli administered into pig amniotic cavity appear in fetal airways and attract macrophages into fetal lungs. *Physiol Res.* 2002; 51(5):523-528.
267. Frachon I, Fattal-German M, Magnan A, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Parquin F, Rain B, Lecerf F, Dartevelle P, Emilie D, et al. Emergence of inflammatory alveolar macrophages during rejection or infection after lung transplantation. *Transplantation.* 1994 Jun 15; 57(11):1621-1628.
268. Burkhardt K, Radespiel-Troger M, Rupperecht HD, Goppelt-Struebe M, Riess R, Renders L, Hauser IA, Kunzendorf U. An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Sep; 12(9):1947-1957.
269. Burkhardt K, Bösnecker A, Hillebrand G, Hofmann G, Schneeberger H, Burmeister G, Land W, Gurland H. Mrp8/14-positive macrophages as early acute cellular rejection markers, and soluble mrp8/14 and increased expression of adhesion molecules following renal transplantation. *Transplantation proceedings;* 1995; 1995. p. 890.
270. Goebeler M, Roth J, Burwinkel F, Vollmer E, BÖcker W, Sorg C. Expression

- and complex formation of s100-like proteins mrp8 and mrp14 by macrophages during renal allograft rejection. *Transplantation*. 1994; 58(3):355-360.
271. Heller F, Frischmann S, Grunbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. Oct; 6(10):2347-2355.
272. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A, Dell'Antonio G, Casartelli D, Grillo C, D'Amico G. Glomerular monocyte-macrophage features in anca-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Nov; 11(11):2036-2043.
273. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S. Mrp 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant*. 2001; 6(2):6-9.
274. Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999 Oct; 26(10):653-657.
275. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression in vitro by oral epithelial cells confers resistance to infection by porphyromonas gingivalis. *Infect Immun*. 2001 Jul; 69(7):4242-4247.
276. Paquet P, Pierard GE. Keratinocyte injury in drug-induced toxic epidermal necrolysis: Simultaneous but distinct topographic expression of cd95r and calprotectin. *Int J Mol Med*. 2002 Aug; 10(2):145-147.
277. Kawai H, Minamiya Y, Takahashi N. Prognostic impact of s100a9 overexpression in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol*. Aug; 32(4):641-646.
278. Pechkovsky DV, Zalutskaya OM, Ivanov GI, Misuno NI. Calprotectin (mrp8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000 Sep; 29(1):27-33.
279. Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A, Jenkins H. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan; 48(1):48-54.
280. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S,

- Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in crohn's disease. *Gut*. 2000 Oct; 47(4):506-513.
281. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Feb; 32(2):171-177.
282. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr; 102(4):803-813.
283. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 341:c3369.
284. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in ibd: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006 Mar; 55(3):426-431.
285. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, Sterpi C, Marchi S, Maltinti G. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003 Sep; 35(9):642-647.
286. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009 Jan; 41(1):56-66.
287. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review. *Dig Dis Sci*. Feb; 58(2):309-319.
288. Sherwood RA. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol*. Nov; 65(11):981-985.
289. Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S, Aubert-Jacquin C, Barbot L, Francoual C, Dupont C, Kapel N. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jul; 89(4):F353-355.
290. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in

- infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr.* 2002; 91(1):45-50.
291. Rugtveit J, Fagerhol MK. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Mar; 34(3):323-324; author reply 324-325.
292. Rosti L, Braga M, Fulcieri C, Sammarco G, Manenti B, Costa E. Formula milk feeding does not increase the release of the inflammatory marker calprotectin, compared to human milk. *Pediatr Med Chir.* Jul-Aug; 33(4):178-181.
293. Dorosko SM, Mackenzie T, Connor RI. Fecal calprotectin concentrations are higher in exclusively breastfed infants compared to those who are mixed-fed. *Breastfeed Med.* 2008 Jun; 3(2):117-119.
294. Savino F, Castagno E, Calabrese R, Viola S, Oggero R, Miniero R. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants. *Neonatology.* Jun; 97(4):299-304.
295. Gearry R, Barclay M, Florkowski C, George P, Walmsley T. Faecal calprotectin: The case for a novel non-invasive way of assessing intestinal inflammation. *N Z Med J.* 2005 May 6; 118(1214):U1444.
296. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Nov; 55(5):541-547.
297. Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Oct; 23(10):985-992.
298. Limburg PJ, Devens ME, Harrington JJ, Diehl NN, Mahoney DW, Ahlquist DA. Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2003 Oct; 98(10):2299-2305.
299. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schafer V, Shastri S, Weindel M, Ackermann H, Stein J. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult



- acute bacterial diarrhea. *Am J Med.* 2008 Dec; 121(12):1099-1106.
300. Sykora J, Siala K, Huml M, Varvarovska J, Schwarz J, Pomahacova R. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr. Sep;* 99(9):1389-1395.
301. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Jan; 24(1):49-55.
302. Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, Gressner AM, Trautwein C, Wasmuth HE. [elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Sep 8; 131(36):1930-1934.
303. Ersen A, Aydınoz S, Karademir F. Çocukluk dönemi henoch-schönlein purpurası±: 42 olgunun retrospektif analizi. *Dirim.* 2009; 84(2):35-41.
304. Ece An, Yolbaş Äl, Balk H, Kocamaz H, Yel S, Uluca Ä, Tan Äl. çocuklarda henoch-schönlein purpurası±: 214 hastanın değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest* www.jceionline.org Vol. 3(1).
305. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 Aug; 28(3):625-654.
306. Gürgöze MK, Gündüzalp M. Henoch-schönlein purpura in the children: The evaluation retrospective of 50 patients.
307. Sticca M, Barca S, Spallino L, Livio L, Longhi R. [schonlein-henoch syndrome: Clinical-epidemiological analysis of 98 cases]. *Pediatr Med Chir.* 1999 Jan-Feb; 21(1):9-12.
308. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D, Elmaci AM, Kara F, Buyan N, Hasanoglu E. Henoch schonlein purpura in childhood: Clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol.* 2008 Sep; 27(9):1087-1092.
309. Gürgöze MK, Gündüzalp M. Çocuklarda henoch-schönlein purpurası±: 50

- olgunun retrospektif değerlendirilmesi.
310. Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimichael A. Thrombocytosis in childhood. *Indian Pediatr.* 2008 Aug; 45(8):669-677.
311. Mata Fernandez C, Perez-Miranda Castillo J, Galaron Garcia P, Cela de Julian E, Belendez Bieler C. [thrombocytosis in the oncology-haematology clinic: Description, aetiological diagnosis and progression thrombocytosis]. *An Pediatr (Barc).* 2008 Jul; 69(1):10-14.
312. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child.* 1993 Jan; 68(1):88-90.
313. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and c-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med.* 1994 Oct; 97(4):374-378.
314. Kutti J, Wadenvik H. Diagnostic and differential criteria of essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk Lymphoma.* 1996 Sep; 22 Suppl 1:41-45.
315. Haidopoulou K, Goutaki M, Lemonaki M, Kavga M, Papa A. Reactive thrombocytosis in children with viral respiratory tract infections. *Minerva Pediatr.* Aug; 63(4):257-262.
316. Araneda M, Krishnan V, Hall K, Kalbfleisch J, Krishnaswamy G, Krishnan K. Reactive and clonal thrombocytosis: Proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. *South Med J.* 2001 Apr; 94(4):417-420.
317. Gilbert EF, Da Silva A. Henoch-schoenlein purpura. Report of a fatal case with gastrointestinal hemorrhage and necrosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1966 Mar; 5(3):181-186.
318. Garcia-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlag ME, Jermann TM, Cara C, Martin-Mola E, Balsa A. Calprotectin in rheumatoid arthritis : Association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther.* Feb; 17(1):49-56.

