



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA TANISI ALMIŞ ÇOCUK  
HASTALARDA MEFV GEN MUTASYONU SIKLIĞI**

**Dr.Göktuğ ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS**

**2012**





**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA TANISI ALMIŞ ÇOCUK  
HASTALARDA MEFV GEN MUTASYONU SIKLIĞI**

**Dr.Göktuğ ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Prof.Dr.Asım GÜLTEKİN**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2012**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

**Üye:** Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU

**Üye:** Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

**Üye:** Prof. Dr. Ömer CEVİT

Bu tez, .....tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre hazırlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada konunun belirlenmesinden yazıma kadar geçen zaman boyunca desteğini esirgemeyen hocam, sayın Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN' e, genetik analizi yetiştirebilmemiz için emeğini esirgemeyen sayın Binnur KÖKSAL' a, verilerimize anlam katan sayın Selim ÇAM ve sayın Esra GÜLTÜRK' e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma, uzun nöbet günlerini birarada geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın belki de en yoğun dört yılını birlikte geçirdiğim tüm Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarıma, daha hızlı çalışmam için uyarıları ile destek olan sayın Esmâ KAYA' ya, hayatıma şekil veren, anlam katan, her an destek ve emeklerini yanımda gördüğüm aileme, teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Göktuğ ÖZDEMİR

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-526 proje numarası ile desteklenmiştir.

## ÖZET

### **Henoch-Schönlein Purpura Tanısı Almış Çocuk Hastalarda MEFV Gen Mutasyonu Sıklığı**

**Dr.Göktuğ ÖZDEMİR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SİVAS- 2012**

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen sistemik vaskülit, MEFV ise Ailevi Akdeniz Ateşi'nden (AAA) sorumlu genidir. MEFV geni inflamatuvar sistemde önemli rol oynayan pyrin/marenostrin proteinini kodlar. Bu çalışmanın amacı HSP'li çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının sıklığını ve klinik ve laboratuvar bulgular ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız Ocak 2005, Nisan 2012 tarihleri arasında HSP tanısı almış 62 pediatrik hastayı kapsamaktadır. Daha önce AAA tanısı almış hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Her hastanın demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini içeren formlar doldurulduktan sonra sık görülen 12 MEFV mutasyonu için gen analizi çalışılmıştır. Hastalar "MEFV mutasyon taşıyıcıları" ve "taşıyıcı olmayanlar" şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda, hasta grubumuzda MEFV mutasyon sıklığı %38.7 ve mutasyon taşıyıcı grupta, artmış inflamatuvar cevap varlığını destekler şekilde akut faz reaktanı düzeyleri yüksek bulundu. MEFV mutasyonu taşıyan iki hastada olağan dışı ve ciddi klinik seyir ile karşılaşıldı. Çalışmamızda, MEFV gen mutasyonlarının HSP hastalarında genel popülasyona göre daha sık olduğu ve mutasyon taşıyıcılarının daha ciddi laboratuvar bulgulara sahip olabileceği görüldü. Ayrıca MEFV gen mutasyonları ile HSP birlikteliğinin klinik seyiri değiştirebileceği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Vaskülit, Çocuk, Akut faz reaktanları, Klinik seyir

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-526 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ABSTRACT****Frequency of MEFV Gene Mutations in Child Patients Who Had the Diagnosis of HSP****Dr.Göktuğ ÖZDEMİR****Department of Paediatrics****SİVAS- 2012**

Henoch–Schönlein purpura (HSP) is the most common form of systemic vasculitis of childhood and MEFV is the gene that responsible for Familial Mediterranean Fever (FMF). MEFV gene encodes the protein pyrine/marenostrin which plays an important role in the inflammatory pathways. The aim of this study is to investigate the frequency of MEFV mutations and their associations with the clinical and laboratory findings in children with HSP. The study included 62 pediatric patients diagnosed to have HSP between January 2005 and April 2012. The patients who had previous diagnosis of FMF were excluded from the study. A questionnaire was filled in, including demographic, clinical and laboratory features for each patient and then twelve common MEFV mutations were investigated. The patients were divided into two groups as ‘MEFV mutation carriers’ and ‘non-carriers’. The results of our study revealed the frequency of MEFV mutations as 38.7% and acute-phase reactants were found to be higher in mutation carrier group, supporting the presence of higher inflammatory response in these patients. It was encountered in two patients who had MEFV mutation unusual and severe clinical course of HSP. We concluded that MEFV mutations are much more frequent in HSP than in the general population and mutation carriers may have more severe laboratory findings. Also the concomitant presence of MEFV mutations in HSP may change its clinical course.

**Key Words:** Vasculitis, Children, Acute-phase reactants, Clinical course

This work is supported by the Scientific Research Project Fund of Cumhuriyet University under the project number T-526.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Henoch-Schönlein Purpurası	3
2.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Klinik Bulgular	6
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.6. Histopatoloji	12
2.1.7. Tanı	13
2.1.8. Ayırıcı Tanı	14
2.1.9. Tedavi	16
2.1.10. Prognoz	17
2.2. MEFV Geni	19
2.2.1. MEFV Geni Protein Ürünü ve Fonksiyonu	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Grubu	22
3.2. Gen Analizi	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	25
4.2. Hastaların Sistem Tutulum Özellikleri	26
4.3. Hastaların MEFV Gen Mutasyonu Özellikleri	27
4.4. MEFV Gen Mutasyonu Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri	27
4.5. MEFV Gen Mutasyon Durumuna Göre Sistem Tutulumları	29
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	48

**KISALTMALAR DİZİNİ**

ACR:	American College of Rheumatology
AECA:	Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANA:	Anti nükleer antikor
ANCA:	Antinötrofilik sitoplazmik antikor
PT:	Protrombin Zamanı
aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASO:	Antistreptolizin O
C2:	Kompleman iki
C3:	Kompleman üç
C4:	Kompleman dört
CD71:	Transferrin reseptörü
CRP:	C-Reaktif Protein
EEG:	Elektroensefalografi
GİS:	Gastrointestinal Sistem
HSP:	Henoch-Schönlein Purpurası
AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşi
IgA:	İmmünglobülin A
IgG:	İmmünglobülin G
IgM:	İmmünglobülin M
ISKDC:	İnternational Study of Kidney Disease in Children
RF:	Romatoid Faktör
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 2.1. MEFV geninin şematik gösterimi	19
Şekil 2.2. TRIM familyası proteinlerin şematik gösterimi	20
Şekil 2.3. Pyrin proteini alt birimlerinin şematik gösterimi	20

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 2.1. Böbrek tutulumu riskini arttıran faktörler	8
Tablo 2.2. HSP'nda böbrek biyopsi endikasyonları	10
Tablo 2.3. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre HSP'nda böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması	13
Tablo 3.1. HSP için ACR tanı kriterleri	22
Tablo 4.1. HSP'lı hastaların demografik özellikleri	25
Tablo 4.2. HSP'lı hasta başvurularının mevsimlere göre dağılımı	25
Tablo 4.3. HSP'lı hastalarda muhtemel risk faktörü olabilecek etkenler	26
Tablo 4.4. HSP'lı hastaların başvurudaki aktif enfeksiyon varlığına göre dağılımı	26
Tablo 4.5. HSP'lı hastaların sistem tutulumlarına göre dağılımı	26
Tablo 4.6. HSP'lı hastaların MEFV gen mutasyonlarına göre dağılımı	27
Tablo 4.7. HSP'lı hastaların Wbc, Hgb, Plt, sedim, T.prot. , Alb. , değerlerinin MEFV gen mutasyonu durumuna göre değerlendirilmesi	28
Tablo 4.8. HSP'lı hastaların CRP değerlerinin MEFV gen mutasyonu durumuna göre değerlendirilmesi	28
Tablo 4.9. HSP'lı hastaların immünglobülin ve kompleman değerlerinin MEFV gen mutasyon durumuna göre değerlendirilmesi	29
Tablo 4.10. HSP'lı hastaların sistem tutulumlarının MEFV gen mutasyon durumuna göre değerlendirilmesi	30



## 1. GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), nedeni kesin olarak bilinmeyen, öncelikle deri, gastrointestinal sistem, eklem ve böbrekler olmak üzere birçok organ ve sistemde küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir (1).

Toplumda görülme oranı 10-20/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı mevsimsel farklılık göstermekte, özellikle kış ve bahar aylarında, üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben görülmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın en sık 2-8 yaş arasında görülür. Erkeklerde kızlardan 2 kat fazla gözlenmektedir (2). Enfeksiyöz ajanların, özellikle beta hemolitik streptokokların hastalığı tetiklediği bildirilmektedir. Bununla beraber M.pneumoniae, B.hanselae, EBV, Adenovirus, aşılardan ve allerjik reaksiyonlar sık suçlanan diğer tetikleyici faktörlerdir (3).

Hastalığın en sık ve en belirgin bulgusu, alt ekstremitelerde ortaya çıkan palpabl purpuralardır. Cilt tutulumu hastalık tanısı için mutlaka bulunması gereken tek kriterdir. Gastrointestinal tutulum sık görülmektedir ve hafif semptomlardan, intestinal perforasyon'a kadar değişebilen tablolar şeklinde olabilmektedir. Eklem tutulumu genellikle artralji şeklinde olup el ve ayak bileklerinde periartiküler ağrılı ödem görülür (4).

HSP klasik olarak kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte uzun dönem prognoz başlangıçtaki böbrek hasarı ile ilişkilidir (5). HSP'de böbrek tutulumu, hematüri, proteinüri, glomerüler filtrasyonda azalma, oligüri, ödem, hipertansiyon şeklinde kliniğe yansiyabilir. Böbrek tutulumunun en erken bulgusu genellikle hematüridir. Nadir olarak kalıcı renal fonksiyon bozukluğuna ve hatta son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir (6). Hasta yaşının, abdominal semptomların, tekrar eden purpuranın böbrek tutulumu ile ilişkileri tespit edilmiştir.

MEFV (MEditerranean FeVer) geni 16. kromozomun p kolunda yer alan ve Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığından sorumlu olan gendir. MEFV geninin protein ürünü pyrin/marenostrin'dir. Bu gen, protein ürünü aracılığı ile inflamatuvar cevabı düzenleyici rol üstlenmektedir (93). İnflamatuvar sistem üzerindeki sınırlayıcı

etkisi çeşitli mutasyonlar sonucu zayıflamakta ve nonspesifik inflamatuvar cevapta artış görülebilmektedir. MEFV gen mutasyonları sonucu görülen artmış inflamatuvar cevabın sadece AAA hastalığı ile ilişkili olmadığı, diğer otoimmün hastalıkların seyrinide etkilediği düşünülmektedir (74, 78, 79, 80).

Bu çalışmada, kliniğimize 2005-2012 yılları arasında başvurmuş ve HSP tanısı almış çocuk hastalarda MEFV gen mutasyonları sıklığı ile bu mutasyonların laboratuvar ve klinik seyir üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Henoch-Schönlein Purpurası

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) nedeni kesin olarak bilinmeyen, birden çok sistemi etkileyebilen, öncelikle deri, gastrointestinal sistem, eklem ve böbreğin küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir (7).

#### 2.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

İlk olarak Heberden 1806’ da alt ekstremitelerde peteşial döküntüsü, eklem ve karın ağrısı, kanlı gaita ve makroskopik hematürisi olan bir çocuk bildirmiştir. 1808’de ise Robert Willan HSP’ na uyan bulguları olan hastalar bildirmiştir. Johan Schönlein 1837’ de artralji ve purpuranın birlikteliğini “ peliosis rheumatica ” olarak adlandırmış ve bu bulgulara sıklıkla idrarda çökeltilerin eşlik ettiğini bildirmiştir. Eduard Henoch 1868’ de hastalığın ciddi böbrek bulgularını ve gastrointestinal tutulumunu tanımlamıştır (8). HSP daha önce “ Anafilaktoid purpura ”, “ Allerjik purpura ”, “ Romatoid purpura ”, “ Allerjik vaskülit ”, “ Lökositoklastik vaskülit ” ve “ Peliosis romatika ” olarak da adlandırılmıştır (9).

HSP çocukluk çağının sistemik vaskülit sendromları arasında en sık görülenidir. Genellikle 2-8 yaşları arasında olmakla beraber 2 yaş altında ve yetişkinlerde de nadir olarak görülebilir. Hastalık iki yaş altı çocuklarda daha hafif bir klinik seyir gösterir. Erkekler kızlardan 1,5-2 kat fazla etkilenirler. Toplumda görülme oranı 10-20/ 100.000 olarak tahmin edilmektedir (10).

HSP’ nda genetik geçiş gösterilememiştir ve aile hikayesi genellikle negatiftir. HSP hikayesi olan hastalarda HLA-DRB1\*01 genel popülasyondan daha sık tespit edilmişken HLA-DRB1\*07 daha az bulunmuştur (10). Kompleman 4a (C4a), kompleman 4b (C4b) fenotiplerine sahip kişilerde ve kalıtsal kompleman 2 (C2) eksikliği olanlarda HSP’ nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Canlı donörden yapılan transplantasyonlarda hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olması, bazı olgularda genetik predispozisyonun varlığını düşündürmektedir (2).



HSP; Batı Avrupa, Uzak Doğu, Kuzey Amerika gibi soğuk iklime sahip bölgelerde daha yaygındır. Zenci ırkta ise daha nadir görülür. Hastalık tüm yıl boyunca görülebilmekle beraber kış ve bahar aylarında sıklık göstermekte ve üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkmaktadır. Epidemi açısından büyük çalışmalarda toplu vakalar veya bölgesel artış bildirilmemiştir (11).

### **2.1.2. Etiyoloji**

HSP' nın etiyojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın birçok farklı antijenik uyarının tetiklediği immün mekanizmalar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu antijenik uyarılar Ebstein-Barr virus, Adenovirus, Hepatit A, Hepatit B, Parvovirus, Varisella, Mikoplazma, Streptokoklar gibi bakteriyel yada viral ajanlar olabileceği gibi aşular, yiyecekler, böcek sokmaları, soğuğa maruz kalma veya ilaçlar da olabilmektedir (12).

Sonbahar ve kış aylarında daha çok görülen hastalığın genelde, geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığından sonra ve özellikle ilişkili mikroorganizmalar ile ilk kez karşılaşılacak çocukluk yaş grubunda görülmesi etiyojide enfeksiyöz etken ihtimalini desteklemektedir. Hastalarda, antistreptolizin O (ASO) düzeyinin sıklıkla yüksek olduğunun gösterilmesi hastalığın daha çok streptokokal enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur (13). Çeşitli çalışmalarda hastalık öncesinde gastrointestinal sistem ve idrar yolu enfeksiyonları da tespit edilmiştir (12).

### **2.1.3. Patogenez**

HSP' nın altta yatan fizyopatolojik mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Pek çok sistemde ortaya çıkan inflamatuvar olay, küçük arter ve kapillerlerde dolaşan immünglobülin A (IgA) ilişkili immün komplekslerin subendotelyal depolanması ve kompleman sistemini uyarması ile başlamakta, lökositoklastik vaskülit olarak gelişmektedir (14). Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir. HSP' li olgularda kompleman 2 (C2) eksikliği, homozigot null kompleman 4 (C4) fenotip ve kompleman 4b (C4b) eksikliği gibi kompleman anormalliklerinin bildirilmesi alternatif kompleman yolu aktivasyonu ile ilişkisini düşündürmektedir (17). Ayrıca immün kompleksler, monosit ve granülositler gibi inflamatuvar hücrelere Fc reseptörler aracılığı ile bağlanarak sitokin

ve enzim salınımına, hücre aktivasyonuna yol açabilirler (15). Vasküler bazal membrana ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollojenaz) dış ortama salarak doku zedelenmesini başlatırlar. Aktive nötrofillerden salınan lökotrien B<sub>4</sub> artmış nötrofil kemotaksisi, agregasyonu ve plazma eksudasyonu ile inflamasyonu arttırır. Endotelial fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu ile araşidonik asit yıkılarak, doku kaynaklı iltihabi mediatörlerin (prostaglandin, tromboksan, lökotrien) salınımı arttırılır. Sonuçta tüm bu mekanizmalar vasküler nekroza neden olur (15, 16).

HSP patogenezi özellikle IgA ile ilişkilidir. IgA tüm vücudun dış salgılarında bulunan başlıca immünglobülinidir. IgA' nın iki alt sınıfı vardır ( IgA1 ve IA2 ) ve her iki alt sınıfı serum ve salgılarda mevcuttur. Ancak serum IgA' sı %90 monomerik yapıda ve IgA1 alt sınıfındadır. Salgılarda bulunan IgA ise çoğunlukla polimeriktir. IgA endojen veya eksojen antijenlere karşı oluşabilmektedir. Birçok çalışmada streptokoklar, viral ajanlar, soya proteini, pirinç ve inek sütü ile IgA ve otoantikor oluşumu bildirilmiştir (16, 62).

Patogeneizde rol oynadığı düşünülen bir diğer yol IgA' nın anormal glikolizasyonudur. IgA' nın tam olmayan glikolizasyonuna bağlı olarak IgA1-IgG, IgA1-IgA1 gibi komplekslerin oluşumunun arttığı, oluşan komplekslerin karaciğer ve böbrekten klirensinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (81, 82, 83).

Hastalığın başlangıcında, çoğu çocukta yüksek IgA, normal immünglobülin G (IgG), immünglobülin M (IgM), immünglobülin D (IgD) düzeyleri saptanmaktadır. Periferal kanda IgA taşıyan lenfositlerin sayısında da belirgin artış olmaktadır. Serum IgA konsantrasyonunun yanısıra IgA sınıfı otoantikorların düzeylerinde de (IgA RF: Romatoid Faktör, IgA ANCA: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor, IgA AECA: Anti Endotelial Sitoplazmik Antikor) artış görülebilmektedir (17).

HSP' lı hastalarda artan IgA polimerik olup mukozal kaynaklıdır. Böylece hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonlarını, gastroenteritleri ve besin allerjilerini takiben ortaya çıkışı açıklanabilmektedir. IgA nefropatisi ve HSP nefritindeki bulguların aynı olması birçok araştırmacının IgA nefropatisinin HSP' nın monosemptomatik formu olduğunu ileri sürmesine yol açmıştır (16).

IgA ve HSP nefritli hastaların idrarlarında özellikle IgA1 içerikli immüno komplekslerin atılımında artış mevcuttur ve bu durumun hastalığın şiddetini belirtebilecek spesifik bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (19).

Brezilya’ da yapılan bir çalışmada HSP’ lı çocukların % 40’ ında artmış serum IgA düzeyleri tespit edilmiş, böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında IgA düzeyleri için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan Multipl Myelom’ da IgA yüksekliği olmasına rağmen bu hastalarda nefrit çok nadiren bildirilmiştir. Bütün bu gözlemler, serum IgA yüksekliğinin HSP böbrek tutulumu ile ilişkisi konusunda tartışmalar oluşturmuştur (18).

HSP nefriti ve IgA nefropatisinde ortak olarak IgA1, dolaşan immün kompleksler ve mesengial immün depozitler vardır. IgA2 ise HSP’ ndaki böbrek tutulumunda bulunmaz. Mukozal dokulardan ve kemik iliğinden üretilen defektif glikolize IgA1’ in, ilgili immün komplekslerin oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşan immün kompleksler böbrek mesengiumunda depozitler oluşturarak hücrel aktivite ve glomerüler hasara neden olmaktadır. Mesengial hücre üzerinde polimerik IgA1 için CD71 (Transferrin reseptörü) reseptörü bulunmuştur ve bu olay immün komplekslerin mesengial hücrelere nasıl bağlandığını açıklayabilmektedir. Mesengial hücreler üzerinde CD71 reseptör ekspresyonunun HSP nefriti ve IgA nefropatisinde diğer glomerüler hastalıklara göre artmış olduğu gösterilmiştir (19).

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

Hastalık birkaç bulgunun eş zamanlı görülmesi ile akut seyredebileceği gibi semptomların haftalar veya aylar içinde ardışık olarak ortaya çıkmasıyla yavaş bir seyir de gösterebilir. Hafif ateş ve yorgunluk, etkilenen çocukların yarısından fazlasında mevcuttur. HSP’ nda görülen döküntü ve diğer klinik semptomlar tutulan sistemlerdeki küçük damar hasarının sonucudur.

#### **Deri Bulguları**

Alt ekstremitelerde yoğunlaşan purpurik döküntü hastalığın karakteristik cilt lezyonunu oluşturmaktadır. Döküntü daha az sıklıkla üst ekstremitelere, yüz ve gövdeye de yerleşebilir. Başlangıçta basmakla solan pembemsi makülopapül şeklindeki

döküntü zamanla palpabl purpuralara dönüşür ve birkaç günden birkaç aya kadar uzanan zaman diliminde varlığını koruyabilir. Kutanöz damarlardaki hasar lokal anjiödemeden dolayı olabilir ve bu durum palpabl purpuralardan önce oluşabilir. Bazen döküntü oluşmadan önce vezikülobüllöz lezyonlar görülebilir ve henüz diğer semptomlar yoksa yanlış tanıya yol açabilir. Klinik olarak trombositopeni ile seyreden döküntülerden, basınç gören yerlerde yoğunlaşmasıyla ayırt edilebilir. HSP'ndeki purpurik rashın bir diğer önemli özelliği akral ve simetrik dağılımıdır (20, 21). HSP'nin önemli bir deri bulgusu da subkutan ağırlı şişliklerdir. En sık el, ayak, saçlı deri de, daha az sıklıkla yüz, orbita çevresi, skrotum ve lomber bölgelerde yerleşir. Küçük çocuklarda genellikle saçlı deri ve yüzde görülür. Bu lezyonun önemli yanı sıra sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirmesidir. Çocuklarda görülen lokalize ağırlı ödemlerin HSP'nin erken dönem lezyonu olabileceği unutulmamalıdır (22).

### **Eklem Bulguları**

Artrit veya artralji HSP'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgusudur ve olguların %60-85'inde görülmektedir. Eklem bulguları döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. Eklem tutulumu genellikle periartriküler olup eklem içine kanama yoktur. Sıklıkla dizler ve ayak bilekleri tutulur. Eklem bulguları geçici ise de aktif hastalık süresince yeniden belirginleşebilir (23). Tipik olarak şişlik, ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı gözlenir. Birkaç gün yada haftada tamamen iyileşir, kalıcı hasar bırakmaz.

### **Gastrointestinal Sistem Bulguları**

Gastrointestinal bulgular hastaların yaklaşık %70'inde saptanır ve nadiren HSP'nin diğer bulgularından önce görülebilir. Karın ağrısı en sık rastlanan gastrointestinal semptomdur ve intermittant-kolik tarzdadır (24). Kusma, ishal ve kanlı dışkılama görülebilir. Gaita da gizli kan olguların yaklaşık yarısında gözlenir. Masif gastrointestinal kanama olguların %5'inden azında, invajinasyon %3-6'sında görülebilir. Nadiren intestinal perforasyon oluşabilir. Ayrıca peritoneal eksuda, mezenterik LAP, barsak duvarında segmental ödem görülebilmektedir. Akut pankreatit, özefajit, gastrit, safra kesesi hidropsu nadir görülen GIS tutulum şekilleridir (25).

Gastrointestinal tutulumu olanlarda lökosit, trombosit, CRP ve IgA' daki yüksekliğin GIS tutulumu olmayanlardan daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, HSP' nin IgA aracılığı ile oluşan otoimmün bir hipersensitivite reaksiyonu ve bu hastalıktaki IgA' nin kısmen barsak kaynaklı olduğunu göstermesi açısından önemlidir (26).

### **Böbrek Bulguları**

Böbrek tutulumu HSP' nin potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan tutulumudur (27). Böbrek tutulumu büyük çocuklarda %50, süt çocuklarında %25 sıklıkla görölmektedir. İki yaş altı çocuklarda ise sadece %2-5 oranında görölmektedir (28). Hastaların HSP tanısı sonrası yakın izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Genellikle böbrek tutulumu döküntü başlangıcından sonraki ilk üç ay içinde, bunlarında %80' i ilk ay içinde, %20' si ikinci ve üçüncü aylar içinde görölür (29).

HSP' nda böbrek tutulumunun iyi seyirli olduğu genel bir kanı olmasına rağmen literatürde bu düşünceyi desteklemeyen bildirimlerde vardır. Çocuklarda %90' a varan düzeyde hastalığın hafif geçirildiği ve sekel bırakmadığı, %2-13 oranında da böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (30). Bazı çalışmalar ise hastaların %10-25' inde kötü prognozlu klinik seyir ve %3' ünde diyaliz ihtiyacı göröldüğünü bildirmektedir (31). Bu nedenle böbrek tutulumunu arttırabilecek faktörler üzerinde durulmuş ve bazı etkenlerin bu oranı arttırdığı tespit edilmiştir. Böbrek tutulumunu arttıran faktörler tablo 2.1. 'de verilmiştir (2).

**Tablo 2.1.** Böbrek tutulumu riskini arttıran faktörler.

<b>HSP' nda böbrek tutulumu için risk faktörleri</b>	
<b>1</b>	Hastanın 4 yaşın üzerinde olması
<b>2</b>	Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura)
<b>3</b>	Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
<b>4</b>	Faktör XIII düzeyinin düşük olması
<b>5</b>	Hipertansiyon

HSP' nda böbrek tutulumu, klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre 6 grupta incelenir (21);

- Grup 1: Mikroskobik hematüri
- Grup 2: Makroskobik hematüri
- Grup 3: Persistan hafif proteinüri (>20 mg/m<sup>2</sup>/saat, +/- hematüri)
- Grup 4: Nefritik sendrom (hematüri, GFR' de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)
- Grup 5: Nefrotik sendrom (>40 mg/m<sup>2</sup>/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem)
- Grup 6: Mikst nefritik/ nefrotik sendrom.

Böbrek tutulumunun en erken bulgusu genellikle hematüridir. HSP' nda böbrek tutulumuna ait bulgular geniş bir spektrum gösterir. Mikroskobik ve/ veya makroskobik hematüri, proteinüri, daha seyrek olarak nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği görülebilir (7). Böbrek histopatolojisi de minimal lezyon hastalığından ağır kresentik glomerülonefrite kadar geniş bir yelpazededir. Hastaların %1-3' ünde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. HSP nefritinde en ağır form nefrotik ve nefritik sendromların birlikte görüldüğü klinik tablodur. En hafif formda böbrek yetmezliği gelişme riski %5' in altında iken en ağır formda %50' nin üzerine çıkmaktadır. Ağır glomerülonefrit ile beraber nefrotik sendrom veya %50' den fazla glomerülde kresent varlığında prognoz daha da olumsuzdur (27).

Klinisyenlerin böbrek tutulumu olan çocukların tedavisi hakkında karar vermede yaşadıkları zorluklardan birisi klinik bulgular ile böbrek tutulum şiddetinin tam olarak belirlenememesidir. HSP' nda en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan iyileşebilmektedir. Bu nedenle tedavi seçiminde histopatolojik değerlendirme yol gösterici olmaktadır. HSP için böbrek biyopsi endikasyonları tablo 2.2.' de verilmiştir (32).

**Tablo 2.2.** HSP' nda böbrek biyopsi endikasyonları.

<b>HSP' nda böbrek biyopsi endikasyonları</b>	
<b>1</b>	Başvuruda akut renal bozukluk/ nefritik sendrom
<b>2</b>	Normal böbrek fonksiyonları ile birlikte dört hafta devam eden nefrotik sendrom
<b>3</b>	Nefrotik düzeyde proteinüri
<b>4</b>	Persistan proteinüri

### **Diğer Klinik Bulgular**

Genitoüriner komplikasyonlar içinde orşit, skrotal ödem, testiküler torsiyon, hemorajik sistit ve üretrit sayılabilir (23). Göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları ve kardit nadiren görülmektedir. Bilateral santral arter oklüzyonuna bağlı olarak kalıcı körlük bildirilmiştir (33). Hastalık sırasında interstisiyel pulmoner infiltrasyon, hemoptizi ile birlikte pulmoner kanama, pulmoner effüzyon, şiddetli ağrı ile ortaya çıkan kas içi kanamalar görülebilir (25).

HSP olan çocuklarda hastalığın aktif döneminde akciğer difüzyon kapasitesinin bozulduğu izlenmiştir (10, 34). Azalan difüzyon kapasitesine rağmen, olgularda solunum yetersizliği klinik olarak gözlenmemiştir. Difüzyon kapasitesindeki azalma, hastalığın aktif dönemi kaybolduktan sonra normale dönmektedir.

Baş ağrısı, davranış bozuklukları, nöbet, koma, kafa içi kanama, Guillain-Barre sendromu, ataksi, elektro ensefalografi (EEG) bozuklukları gibi merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları görülebilmektedir (35, 36). Ayrıca nefrite bağlı hipertansiyon ve elektrolit düzensizlikleri de MSS bulgularına yol açabilir. Daha nadir olarak periferik nöropatiye de rastlanabilir (23, 35, 37).

### **2.1.5. Laboratuvar Bulguları**

HSP' na özgü herhangi bir laboratuvar tetkiki yoktur. Hemogramda lökositoz olabilir. Akut GİS kanamasına bağlı normositer, normokrom veya kronik kanamaya bağlı demir eksikliği ile uyumlu anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı değişken olmakla birlikte sıklıkla yüksektir. Trombosit sayısı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı

(aPTT) normaldir. Kanama parametrelerinde bozulma görülen hastalarda kanama diyatezi ayırıcı tanısı için detaylı inceleme yapılmalıdır (17).

Fibrin stabilizan faktör (F XIII) HSP' nda önemli miktarda azalan bir pıhtılaşma faktörüdür. Tedavi ve prognozda ölçümünün önemli yeri olabileceği düşünülmüştür. Erken dönemde düşük değerler, ağır böbrek tutulumu olan hastalarda saptanmıştır. Ancak fibrin stabilizan faktör düzeyi normale dönen hastalarda bile böbrek tutulumunun ilerleyebildiği gösterilmiştir (38).

Serum üre ve kreatinin değerleri genellikle normal olup nefritli çocuklarda yükselebilir. Serum protein ve kolesterol değerlerinde nefrotik sendromdakine benzer değişiklikler görülebilir (16).

HSP' lı çocukların üçte birinde ASO ve anti deoksiribonükleaz B titreleri yüksek bulunmuştur. Fakat titreler sağlıklı kontrol grubundan yüksek değildir (17). Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların görülme sıklığı %5-30 arasında değişebilmektedir (16). Serum IgG, IgM ve IgD normal düzeylerde dir. Özellikle başlangıçta, çocukların önemli bir kısmında serum IgA artmıştır (17). Hastalığın akut döneminde IgA taşıyan lenfosit sayısı da artmıştır ve böbrek tutulumu olanlarda bir yıla kadar yüksek kalabilir (39). Böbrek tutulumundan bağımsız olarak IgA immün kompleksleri yüksek bulunur. IgA immün kompleksleri komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Serum C3, C4 düzeyleri normaldir (17). IgD ve IgM romatoid faktörleri negatif olmasına rağmen IgA romatoid faktör yaklaşık %50 hastada pozitifdir, ancak hastalık aktivitesi veya prognozu ile korelasyon göstermez (17). ANA ve ANCA negatif saptanmaktadır (40). Antikardiolipin ve antifosfolipit antikorlar pozitif bulunabilir ve bunun intravasküler koagülasyona etkisi olabilir (40). Von Willebrand faktör endotelde sentezlenip salgılanır ve HSP' lı hastalarda endotel hasarına bağlı olarak serum düzeyi artar. Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (41). Trombomodülinin de endotel hasarına bağlı olarak düzeyi artmaktadır (42). HSP' lı hastaların çoğunda prostasiklin aktivitesinin azaldığı ve bir kısım hastada inhibitör aktivite geliştiği görülmüştür. Pek çok hastada plazma prostasiklin metabolitleri azalmış ancak serum tromboksan A2 metabolitlerinde



anlamli değişiklik görülmemiştir. HSP ve IgA nefropatisinin patogenezinde azalmış prostasiklin sentezinin de rolü olduğu düşünölmektedir (43).

İdrar incelemesinde en sık görölen bulgu mikroskopik hematüri ve proteinüridir. GİS tutulumuna bağlı olarak gaytada gizli kan pozitifliği veya gözle görölr kanama olabilir (40).

### **2.1.6. Histopatoloji**

Histopatolojik incelemelerde, başta kapillerler olmak üzere arteriol ve venöllerin tutulduğu görölr. Etkilenen dokularda küçö damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, mononökleer hücreler ve eozinofiller ile çevrilidir, eritrositler damar dışına çıkmıştır. Tutulan damarlarda ve çevrelerinde nükleer artıklar ve şişmiş kollojen fibriller vardır. Arteriyollerde nadiren fibrinoid nekroz da görölebilir. Kapiller ve venöllerin içinde trombozlar görölr. Tanı için zorunlu patolojik bulgu; parçalanmış polimorfonökleer lökositlerin varlığı ile tanımlanan lökositoklastik vaskülitir (9, 23, 25). Direkt immünfloresan incelemede, cildin hem lezyonlu hem de lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin %70' inden fazlasında belirgin IgA ve C3 birikimi gösterilmiştir (23).

HSP' nda primer renal lezyon proliferatif glomerülo nefrittir. Endotelial ve mezenkimal hücrelerde proliferasyon görölr. Glomeröller, polimorfonökleer hücrelerle doludur. Tutulum fokal ve segmental özellik gösterir, diffüz tutulum nadirdir. Lezyonlar kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir ancak genelde hafif fokal segmental mezengial proliferasyon olarak kalır. İnterstisyel alanda da inflamasyona ait bulgular görölr (2). HSP nefritinin böbrek biyopsi bulguları International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre 6 gruba ayrılmıştır (17). Bu klasifikasyon tablo 2.3. ' de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre HSP' nda böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması.

<b>I</b>	Minimal glomerüler değişiklikler
<b>II</b>	Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon a)Fokal mezengial proliferasyon b)Diffüz mezengial proliferasyon
<b>III</b>	Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent < %50 a)Fokal mezengial proliferasyon b)Diffüz mezengial proliferasyon
<b>IV</b>	Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent %50 - %75 a)Fokal mezengial proliferasyon b)Diffüz mezengial proliferasyon
<b>V</b>	Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent > %75 a)Fokal mezengial proliferasyon b)Diffüz mezengial proliferasyon
<b>VI</b>	Pseudomezengiokapiller glomerülonefrit

Elektron mikroskopunda en sık mezengial, daha seyrek olarak da subendotelial ve subepitelial birikimler gözlenir. Işık mikroskopisinde fokal değişiklikler görülürken, mezengiumda granüler IgA ve buna eşlik edebilen C3, fibrinojen, properdin ve hafif zincirlerin varlığı özgün immünflorasan mikroskopi bulgusudur (23, 35). C4 ve C1q depolanması ise genelde yoktur. HSP, çocuklarda nadiren görülen kresentik glomerülonefritin en sık sebebidir (2).

### 2.1.7. Tanı

Amerikan Romatoloji Koleji 1990 yılında HSP tanı kriterlerini yayınlamıştır (11). Bu kriterler;

1. Trombositopeni olmadan görülen, yüzeyden hafifçe kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu
2. İlk belirtiler ortaya çıktığında hastanın 20 yaş veya altında olması
3. Yemeklerle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemi bulgularının olması
4. Arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanması şeklindedir.

HSP tanı kriterleri 2008 yılında yenilenirken palpabl purpura şeklinde görülen ve özellikle alt ekstremitelerde daha yaygın olan döküntü mutlak kriter olarak belirlenmiştir (44). Diğer kriterler ise;

1. Karın ağrısı (Akut zeminde gelişen,yaygın abdominal ağrı)
2. Histopatoloji (IgA depolanmasının belirgin olduğu lökositoklastik vaskülit yada proliferatif glomerülonefrit)
3. Artrit veya artralji
4. Böbrek tutulumu (proteinüri veya mikroskobik hematüri) dur.

Bu yeni kriterlere göre HSP tanısı, purpura mutlak kriter olmak üzere 4 kriterden en az bir tanesinin de bulunması ile konur. Kesin tanı için olguların cilt biyopsisinde IgA birikimi ve lökositoklastik vaskülitini saptamak ve bunları klinik bulgularla birleştirebilmek gerekmektedir.

Tam kan sayımı, kanama testleri, idrar tahlili, akut faz reaktanları, romatizmal belirteçler tanıda yardımcı olur.

HSP' nda GİS küçük damarlarının tutulması ile oluşan subserozal, submukozal ödem ve hemorajik infiltrasyon barsak duvarlarında kalınlaşmaya neden olur (45). Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile barsak duvarında kalınlaşma, intramural kanama ve dilatasyon görülebilir. Ayrıca intussepsiyon ve perforasyon gibi komplikasyonlarda saptanabilir (46).

HSP' nda endoskopinin GİS tutulumu tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir (47). Endoskopi sayesinde karın ağrısı nedeniyle başvuran HSP' li olgularda deri döküntüleri başlamadan önce bile GİS' deki mukozal vaskülitik değişiklikler (mide ve duodenumda mukozal purpura ve peteşiler, ülser) görülebilir (48). GİS endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinde lökositoklastik vaskülit bulgularının varlığı veya vaskülit bulguları olmaksızın IgA birikiminin gösterilmesinin de HSP tanısında önemli olduğu bildirilmektedir (49).

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

HSP' nin ayırıcı tanısında purpura, artrit, akut karın ağrısı ve hematüri yapabilecek tüm hastalıklar düşünülmelidir. Klinik bulguların hepsinin bir arada

olmaması veya atipik deri lezyonlarının varlığı tanıyı zorlaştırabilir. Purpura ayırıcı tanısı, hemorajik hastalıklar (idiyopatik trombositopenik purpura), septisemi (meningokoksemi, gonokoksemi,infektif endokardit), ilaç reaksiyonları ve diğer vaskülitlerle yapılmalıdır. Bu amaçla öykü, trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları ve kültür çalışmaları tanıda yardımcıdır. HSP' nda bu testler normaldir. Septisemide hastanın genel görünümü daha düşkün, ateş genelde daha yüksek ve purpurik döküntü daha yaygın yerleşimlidir (17).

HSP pediatrik inflamatuvar barsak hastalıkları arasında yer almaktadır. GİS bulgularının diğer inflamatuvar barsak hastalıklarından, apandisit, pankreatit gibi akut batın tablosuna neden olabilecek diğer durumlardan, yersinia, klebsiella gibi bakteriyel enterokolitlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (40).

Böbrek bulgularının ve bunlara eşlik eden diğer sistem bulgularının nefrotoksisite, akut glomerülonefrit (postinfeksiyöz glomerülonefrit) veya kronik böbrek hastalıklarına neden olabilen diğer tablolardan ayırt edilmesi gerekmektedir. C3 düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. IgA nefropatisinin de döküntünün belirgin olmadığı durumlarda HSP' ndan ayırımı önemlidir (16).

Başlangıçta artrit ile gelen hasta akut romatizmal ateş ve juvenil idiyopatik artrit açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Atipik döküntü ve artrit varlığında diğer vaskülitik hastalıklar yönünden değerlendirme yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda dikkat edilecek romatolojik hastalıklar; sistemik lupus eritematozus (SLE), wegner granülomatozisi ve poliarteritis nodosadır. Bu hastalıklara da kresentik glomerülonefrit eşlik edebilir. ANA, ANCA, RF ve C3 düzeylerinin ölçümü yol göstericidir. ANA; sistemik lupus eritematozusda, sitoplazmik ANCA; wegner granülomatozisinde, perinükleer ANCA; poliarteritis nodosada pozitifdir. HSP' nda bu romatolojik belirteçler negatiftir. Serum C3 düzeyi normal, damar duvarı ve mezengiumda IgA depolanması varsa HSP, C3 düzeyi düşük, damar duvarı ve mezengiumda IgG ve C1q depolanması varsa SLE düşünülür (17, 40). Takayasu arteriti ve Kawasaki hastalığı gibi vaskülitlerde ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (17).

Skrotal ödem ve testislerde ağrının testis torsiyonu ve malignitelerinden ayırımı büyük önem taşır (40).

HSP çocukluk çağında görülen iki purpurik hastalıktan ayırt edilmelidir. Birincisi, süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi, ikincisi ise hipersensitivite vaskülitidir. Süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi için ateş, büyük purpurik lezyonlar ve ödem tipiktir. Hastalık birkaç hafta içinde geriler. Hipersensitivite vaskülitisi bir ilaca veya enfeksiyona maruz kalma sonrası yada idiopatik olarak ortaya çıkan küçük damar vaskülitidir. Hastalarda ateş, ürtikeryal döküntü, artralji, lenfadenopati görülür. Düşük C3, C4 seviyesi ve damar duvarında IgA saptanmaması ile HSP' ndan ayrılır (50). Hemorajik döküntüyle gelen her hastada çocuk istismarı da akılda tutulmalıdır (2).

### 2.1.9. Tedavi

HSP genelde kendi kendini sınırlayan ve destek dışında özel tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Yumuşak diyet, yeterli hidrasyon, vital bulguların izlenmesi, böbrek dışı bulgular için uygun semptomatik tedavi genellikle yeterlidir (10, 51).

Eklem ağrıları için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır ancak aktif GİS kanaması olan hastalarda bu tedavi sakıncalıdır (25). Hipertansiyon varlığında uygun antihipertansifler, enfeksiyon varlığında etkene yönelik uygun antibiyotikler kullanılır. Skrotal ödem varlığında skrotum elevasyonu ve soğuk uygulama faydalıdır, ek olarak sistemik kortikosteroid de kullanılabilir. Şiddetli kaşıntı ve anjionöritik ödem geliştiğinde antihistaminikler kullanılabilir (10, 40).

Cerrahi girişim gereken olgular dışında GİS bulguları tedavisiz gerilemektedir. Kanama olmaksızın sadece karın ağrısı için steroid başlanması daha ağır komplikasyonları gölgeleyebileceğinden sakıncalı olarak kabul edilmektedir. Ciddi GİS komplikasyonları nedeniyle cerrahi müdahale gerekebilir. Ağır cilt bulguları, karın ağrısı ve proteinüri 1-2 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisine dramatik cevap verebilmektedir ancak bu tedavinin hastalık süresini kısalttığı ve relapsları önlediği gösterilememiştir (25). Erken dönemde tedaviye başlanması sistemik bulguların gelişmesini önleyememektedir. Dapson ve FXIII tedavilerinin faydalı olabileceği bildirilmektedir (9, 23, 52).

HSP nefritinde, olağan dozlarda kortikosteroidlerin etkinliğinin olmadığı kabul edilmektedir. Az sayıdaki çalışmada ise böbrek tutulumu gelişimi açısından yüksek risk taşıdığı düşünülen olgularda (4 yaş üstü, şiddetli GİS tutulumu, purpuranın uzun sürmesi) erken dönemde başlanan kortikosteroidlerin böbrek hasarını önleyebileceği öne sürülmüştür. Her ne kadar mevcut bilgiler steroidlerin böbrek tutulumunu önlemede ve tedavisinde etkili olmadığını göstermekte ise de bu konuda kesin olarak benimsenmiş bir yaklaşım yoktur. Bu nedenle bazı kaynaklar hastalığın başlangıcında kısa süreli, düşük dozda profilaktik steroid başlanmasını kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görmektedir. Ancak bu uygulama halen tartışmalıdır (9, 23, 52).

Şiddetli HSP nefriti acil bir durumdur ve yoğun tedavi gerektirir. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Tedavinin yönünü böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler. Biyopside %50' den fazla kresentik glomerül saptanmışsa metilprednizolon 30mg/kg/doz (en fazla 1gr) intravenöz olarak 3-5 gün uygulanır, sonra 1-2mg/kg/gün dozda tedaviye devam edilir. Tedavinin süresini hastalığın gidişi belirler. Sekiz haftalık kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda azotiopürin ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar tedaviye eklenebilir (2).

Şiddetli HSP nefriti ile beraber trombotik olayların varlığında, antikardiyolipin veya antifosfolipit antikor pozitifliklerinde antikoagülanlar ve antitrombotikler kullanılabilir (40). Ağır böbrek tutulumu olan olgularda plazmaferez, FXIII konsantrisi ve ürokinaz ile yapılan denemelerde vardır (53). HSP nefritine bağlı akut böbrek yetmezliği oluşursa diyaliz uygulamak gerekebilir. Kronik böbrek yetmezliği oluşan ve böbrek nakline giden hastalarda nakil sonrası HSP nefritinin tekrarlama nadiren görülebilmektedir (17).

#### **2.1.10. Prognoz**

HSP genellikle iyi seyir gösteren ve bulguları kendiliğinden düzelen bir hastalıktır. HSP' nda prognozu belirleyen esas faktörler böbrek tutulumunun derecesi, gastrointestinal sistem ve santral sinir sisteminde oluşabilecek komplikasyonlardır. Hastalığın bulguları çoğunlukla ilk 10 gün içinde geriler. Klasik iyileşme süresi

ortalama 4-6 haftadır. Hastalığın bir özelliğide olguların %50' sinde birkaç yıl sonraya kadar sistem bulgularının tekrarlamalar gösterebilmesidir (2). Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlamasının prognozu olumsuz yönde etkilemediği, ancak ağır döküntülerle giden, ağır GİS tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (16).

Son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk hastaların %1-5' inden HSP' na bağlı böbrek tutulumunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (54). Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. HSP' nda böbrek tutulumuna bağlı mortalite %1-3' tür. Nefrotik sınırlarda olmayan proteinüri ve proteinüri olmaksızın hematüri saptanan vakaların çoğu 3-6 ay içinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15' inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek tutulumu gelişebildiğinden uzun dönem yakından takip edilmelidirler. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra %40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör, kalan hastalarda ise ciddi böbrek yetmezliği saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskobik hematüri ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den düşük olması son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için önemli risk faktörleridir (1, 36).

HSP' nda böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile prognozu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (55). Narchi' nin yaptığı, 1133 HSP' li çocuğu içeren çalışmada, ilk başvuruda izole mikroskobik hematüri veya nefrotik düzeyde olmayan proteinüri saptanan hastaların %1.6' sında, nefrotik yada nefritik sendrom ile başvuran hastaların %19.5' inde, uzun dönem takipleri sonrası kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (55).

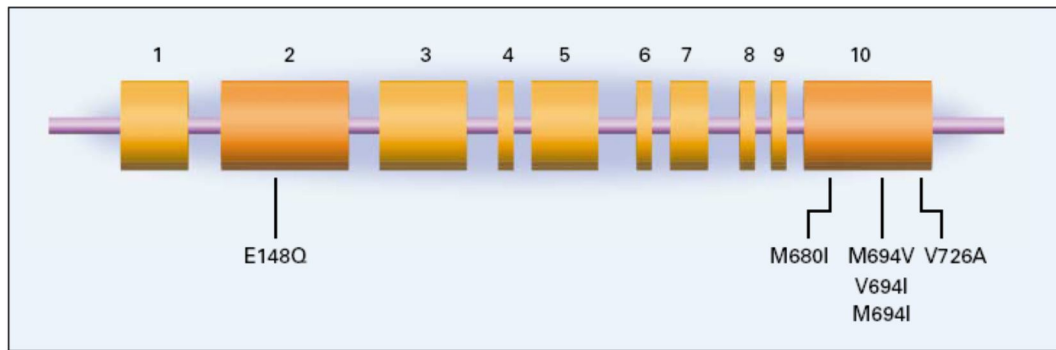
Hastalık başlangıcında böbrek yetmezliği, hipertansiyon, nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi biyopsi sonuca göre planlanmalıdır. Böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmı iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulguları tespit edilebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar

içinde normal idrar bulguları ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır (17).

## 2.2. MEFV Geni

Pozisyonel klonlama çalışmaları ile 1992 yılında AAA' niden sorumlu genin (Mediterranean FeVer) tüm etnik gruplarda 16. Kromozomun p kolunda olduğu tespit edilmiş ve 1997 yılında tam lokalizasyonu 16p13.3 olarak bildirilmiştir (84, 85, 86).

MEFV geni, yaklaşık 15 kilobazlık (kb) genomik DNA içeren ve 10 ekzondan oluşan bir gendir. MEFV' nin telomerik tarafında Tuberoskleroz geni (TSC2) ve Erişkin Başlangıçlı Polikistik Böbrek Hastalığı geni (PKD1), sentromerik tarafında ise Rubinstein-Taybi Sendromu' ndan sorumlu gen bulunmaktadır (87).



**Şekil 2.1.** MEFV geninin şematik gösterimi.

MEFV geni başlıca, granüositlerde, sitokinler tarafından aktive edilen monositlerde, serozal ve sinovyal fibroblastlarda eksprese edilir (88). Günümüze kadar bu gen üzerinde yaklaşık 140 mutasyon tanımlanmıştır. Bir anlamsız mutasyon, üç delesyon ve iki insersiyon dışında tüm mutasyonlar yanlış anlamlı mutasyonlardır (89, 90). Mutasyonların çoğu 3' ucuna yakın (ekzon 10) kümelenmiştir.

### 2.2.1. MEFV Geni Protein Ürünü ve Fonksiyonu

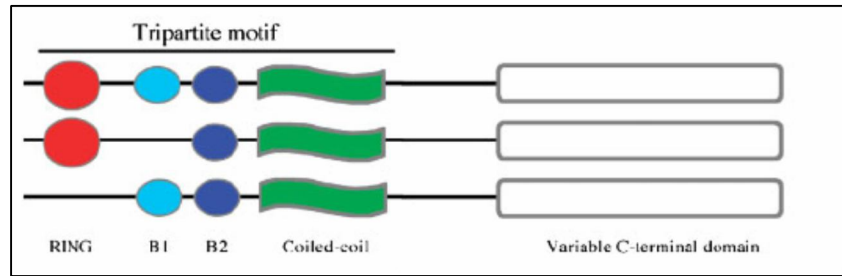
MEFV geninin protein ürünü 781 aminoasitten oluşmaktadır. Bu proteine, ateşle ilgisini göstermek için Pyrin ve Latince "Bizim Akdeniz" anlamına gelen "Mare Nostrum" sözcüğünden esinlenerek Marenosttrin adı verilmiştir. Pyrin TRIM



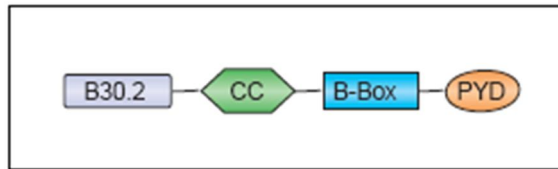
(Tripartite motif) protein ailesine dahildir. TRIM familyası proteinler RING, B-kutusu (B-box) ve yumaksı sarmal (coiled-coil) olmak üzere üç alt birime sahiptirler. RING, sistein' den zengin çinko bağlayan bir alt birimdir. RING alt birimi onkogenezis, apoptozis, hücre döngüsü ve viral replikasyon gibi pek çok hücrel olayda görev alır. B-box alt birimi sistein ve histidin' ce zengindir ve çinko içerir. Yumaksı sarmal bölgesi TRIM proteinlerinin homooligomerizasyonunu sağlar. TRIM ailesi proteinlerde yumaksı sarmal bölgesi B30.2, NHL veya ARF (ADP Ribozilasyon Faktör) gibi bir C-terminal dizisi tarafından izlenir (91).

Pyrin (TRIM 20) TRIM ailesinin RING alt birimi içermeyen atipik bir üyesidir. Bununla birlikte B-kutusu ve yumaksı sarmal alt birimlerini içerir. C-terminalinde yaklaşık 200 aminoasitlik B30.2 alt birimi bulunur ve protein-protein etkileşimlerine aracılık eder. N-terminalinde yaklaşık 90 aminoasitten oluşan ve PYRIN (yada PYD/PAAD/DAPIN) olarak gösterilen alt birimi; ölüm (DDs), ölüm efektör (DEDs), kaspaz güçlendirme (CARDs) domeinlerini içermektedir. Bu domeinler apoptozis ve inflamasyonda görev almaktadırlar (92, 93).

Pyrin proteininin, PYD ucu bulunan diğer proteinlerle etkileşerek inflamasyonun baskılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** TRIM familyası proteinlerin şematik gösterimi.



**Şekil 2.3.** Pyrin proteini alt birimlerinin şematik gösterimi.

Pyrin, ASC (Apoptosis associated speck like protein containing a CARD domain) proteinine bağlanmak için pro-kaspaz-1 ile yarışarak IL-1 $\beta$  oluşumunu

regüle eder (93). ASC, kaspaz aktive edici bir moleküldür ve N-terminal PYD, C-terminal CARD domeinlerini içerir. ASC, inflamazom olarak adlandırılan kompleksi bir araya getirir ve bu makromoleküler kompleks, proinflamatuvar sitokinlerin varlığında pro-kaspaz-1' i, kaspaz-1' e dönüştürür. Kaspaz-1, IL-1 $\beta$ ' nin 31kDa' luk kısmını kırarak 17 kDa' luk aktif formuna dönüşmesini sağlar. Pyrin, ASC' ye bağlanarak pro-kaspaz-1' in aktif hale geçmesini ve IL-1 $\beta$  salınımını engeller. Mutant pyrin ASC' ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyemez (94, 95). Pyrin' in B30.2 alt birimiyle kaspaz-1' e doğrudan bağlanarak inaktivasyon sağladığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Ayrıca pyrin, nükleer faktör-kB aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin apoptozisinde de rol oynamaktadır (93).

MEFV geni ekspresyonu proinflamatuvar sitokinler olan IFN- $\gamma$  (interferon gama), TNF- $\alpha$  (tümör nekrozis faktör-alfa) ve Lipopolisakkaritler tarafından uyarılırken, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4 (interlökin dört) ve IL-10 (interlökin on) tarafından inhibe edilir (88).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Bu çalışma; 2005-2012 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takip edilerek anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile HSP tanısı almış 62 olgunun başvurudaki klinik ve laboratuvar bilgilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve sonrasında telefonla aranarak katılmaya gönüllü olan hastalardan MEFV gen analizi çalışılması ile oluşturuldu.

HSP tanısı “American College of Rheumatology (ACR)” kriterleri esas alınarak konuldu (11). Tablo 3.1. ' de verilen dört kriterden en az iki kritere sahip olanlar HSP olarak kabul edildi.

**Tablo 3.1.** HSP için ACR tanı kriterleri.

1	Tanı esnasında 20 yaşından küçük olmak
2	Palpabl purpura varlığı
3	Akut karın ağrısı (barsak iskemisi ile hemorajik diare) varlığı
4	Küçük arteriol veya venüllerin duvarında granülositlerin varlığı

Çalışma kapsamına alınan 62 olgu; altta yatan böbrek, gastrointestinal, primer endokrin veya immünolojik hastalığı bulunmayan, diğer purpura nedenleri ekarte edilmiş hastalardı. Daha önce AAA tanısı almış hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. Başvuru kayıtlarından yaş, cinsiyet, şikayetlerin başladığı mevsim ve sistem tutulumları tespit edildi. Tetikleyici etken olabilecek enfeksiyonlar, allerji, aşılama, ilaç kullanımı gibi hikayelerin varlığı değerlendirildi.

Olguların hastalık başlangıcındaki hemoglobin, beyaz küre, trombosit, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam idrar tetkiki, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), IgA, IgG, IgM, C3, C4 düzeyleri, gaytada gizli kan varlığı ve streptokok enfeksiyonu açısından boğaz kültürleri, streptokok antijen varlığı, ASO düzeyleri kayıt edildi.

Sistem tutulumu değerlendirmesi fizik muayene ve laboratuvar yöntemlerine göre yapıldı. Palpabl purpura, ekimoz, peteşi mevcut olan hastalar cilt tutulumu olan grup olarak kayıt edildi. Eklemlerde ağrı, ağrı olsun yada olmasın şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olanlar eklem tutulumu, kolik şeklinde karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği, ishal, kusma, melena, hematemez, hematokezya mevcut olanlar GİS tutulumu olarak kayıt edildi. Penil veya skrotal ödem, pulmoner kanama, konfüzyon, konvülziyon diğer sistem tutulumu olarak kayıt edildi. Böbrek tutulumu; mikroskobik hematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde 40' lık büyütmede 5' ten fazla eritrosit), proteinüri (>4 mg/m<sup>2</sup>/saat), nefrotik sendrom (>40mg/m<sup>2</sup>/saat proteinüri, hipoalbüminemi, hiperkolesterolemi ve ödem), nefritik sendrom (hematüri ve/veya proteinüri, ödem, hipertansiyon, oligüri ve azotemi), akut böbrek yetmezliği (oligüri, anüri, serum kreatinin yüksekliliği) olarak kayıt edildi.

Çalışmanın başlangıcında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' na başvurularak "etik kurul onayı" alındı.

### **3.2. Gen Analizi**

Hastaların ailelerine dosyalarındaki telefon numaralarından ulaşıldı ve çalışma hakkında bilgi verildi. Katılmak için gönüllü olan aileler ve hastalar tarafından onam formları doldurulduktan sonra hastalardan periferik kan alındı. Hastanemiz tıbbi genetik laboratuvarında 100 mikrolitre periferik kandan total genomik DNA izole edildi. İzole edilen DNA, multiplex PCR tekniği kullanılarak MEFV geni E148Q, P369S, F479L, M680I(G/C), M694V, V726A, K695R, K761H bölgelerini içerecek şekilde amplifiye edildi. Amplifiye edilen PCR rnleri %2' lik agaroz jelde kontrol edildikten sonra nitrosellüloz membranlara hibridize edilerek revers hibridizasyon yöntemi ile görünür hale getirilip değerlendirildi.

Hastalar MEFV gen mutasyonu taşıyanlar ve taşımayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup cilt, eklem, GİS, böbrek ve diğer sistem tutulumları ile laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version14.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama (ort.)  $\pm$  standart sapma (SD) ile nitel veriler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Normal dağılım gösteren veriler için 2 bağımsız grupta t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel veriler Pearson Ki-Kare analizi ve Fisher' in kesin Ki-Kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma; 2005-2012 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde HSP tanısı ile yatarak veya ayaktan takip edilen toplam 62 çocuk olguyu kapsamaktadır.

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

HSP' lı hastaların yaşları 1 ile 15 arasında, ortalama  $8.56 \pm 3.21$  olarak tespit edildi. Cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde 23' ü kız (%37.1), 39' u erkek (%62.9) idi. Olgularda erkek/kız oranı 1.69 idi. HSP' lı hastaların demografik özelliklerinin dağılımı tablo 4.1. ' de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** HSP' lı hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellikler		Ort $\pm$ SD; n (%)
Yaş (yıl)		8.56 $\pm$ 3.21
Cinsiyet	Kız	23 (%37.1)
	Erkek	39 (%62.9)
	Erkek/kız	1.69

HSP' lı olguların hastalıkla ilgili şikayetlerinin başlangıç tarihine göre mevsimsel dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 23' ünün (%37.1) ilkbahar, 20' sinin (%32.3) sonbahar, 16' sının (%25.8) kış, 3' ünün (%4.8) yaz aylarında başvurduğu görüldü.

**Tablo 4.2.** HSP' lı hasta başvurularının mevsimlere göre dağılımı.

Mevsim	n	%
Kış	16	25.8
İlkbahar	23	37.1
Yaz	3	4.8
Sonbahar	20	32.3

Hastalar, HSP' nı tetikleyebilecek muhtemel risk faktörleri açısından araştırıldığında son 3 haftalık hikayelerinde; üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü 20 (%32.3), akut gastroenterit 3 (%4.8), aşılama 1 (%1.6), allerji 1 (%1.6) hastada saptandı. Otuzyedide hastada (%59.7) ise risk faktörü olabilecek enfeksiyon yada diğer faktörlerin (ilaç kullanımı, allerji vb.) öyküsüne rastlanmadı.

**Tablo 4.3.** HSP' lı hastalarda muhtemel risk faktörü olabilecek etkenler.

<b>Muhtemel risk faktörü</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yok	37	59.7
ÜSYE	20	32.3
AGE	3	4.8
Aşı	1	1.6
Allerji	1	1.6

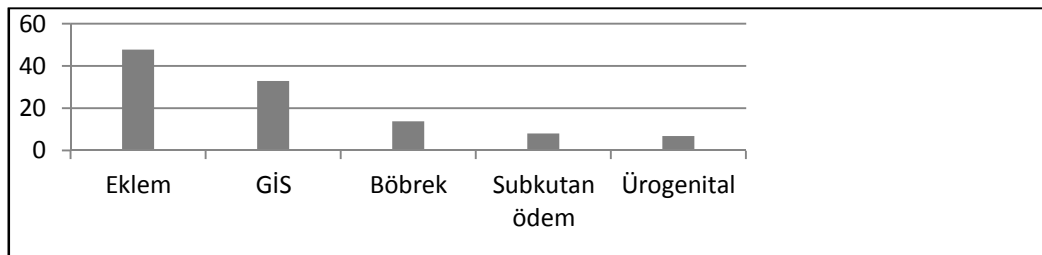
Hastaların HSP' na neden olabilecek aktif enfeksiyon yönünden klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinde ise 16 hastada Streptokok enfeksiyonu (%25.8), 7 hastada Mycoplasma Pneumonie enfeksiyonu (%11.3), 1 hastada EBV enfeksiyonu (%1.6) saptandı. 38 hastada enfeksiyon tespit edilemedi (%61.3).

**Tablo 4.4.** HSP' lı hastaların başvurudaki aktif enfeksiyon varlığına göre dağılımı.

<b>Klinik enfeksiyon</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yok	38	61.3
Streptokok	16	25.8
M.pneumonie	7	11.3
EBV	1	1.6

#### 4.2. Hastaların Sistem Tutulum Özellikleri

Hastaların başvuruda ve takipleri süresince gelişen major sistem tutulumlarının değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu saptandı. Santral sinir sistemi, akciğer ve kalp tutulumları hastalarımızın hiçbirinde yoktu. Eklem tutulumu 48 hastada (%77.4), gastrointestinal tutulum 33 hastada (%53.2), böbrek tutulumu 14 hastada (%22.6), ürogenital tutulum 7 hastada (%11.3), subkutan ödem 8 hastada (%12.9) tespit edildi.

**Tablo 4.5.** HSP' lı hastaların sistem tutulumlarına göre dağılımı.

Hastaların 13' ünde (%21) gaytada gizli kan tespit edildi, hepsi de GİS tutulumu olan hastalardı. Böbrek tutulumu için hastaların tam idrar tetkikleri proteinüri ve hematüri açısından değerlendirildi. 62 hastanın 9' unda proteinüri (%14.5), 13' ünde hematüri (%21) saptandı.

#### 4.3. Hastaların MEFV Gen Mutasyonu Özellikleri

Hastalarda MEFV gen analizi çalışıldı ve 62 hastanın 24' ünde (%38.7) MEFV gen mutasyonu saptandı. En sık belirlenen mutasyon heterozigot M694V (%11.3) idi. Bir hastada homozigot M694V mutasyonu, dört hastada birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Hastalar gen mutasyonu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.

**Tablo 4.6.** HSP' lı hastaların MEFV gen mutasyonlarına göre dağılımı.

Mutasyon dağılımı	n	%
het.a744s	1	1.6
het.e148q	3	4.8
het.e148q,m694v	1	1.6
het.e148q,v726a	1	1.6
het.m680ı(g/c)	2	3.2
het.m680ı(g/c), m694v	1	1.6
<b>het.m694v</b>	<b>7</b>	<b>11.3</b>
het.r202q	1	1.6
het.r761h	1	1.6
het.v726a	4	6.5
het.v726a,m680ı(g/c)	1	1.6
hom.m694v	1	1.6
mutasyon görülmedi	38	61.3
<b>Toplam</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

#### 4.4. MEFV Gen Mutasyonu Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

Hastaların laboratuvar değerleri MEFV gen mutasyonu olan ve olmayan şeklindeki iki grupta incelendi. CRP değerlerinin dağılımı, normal dağılıma uymadığı için istatistiksel analiz Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Ig ve kompleman verileri ki-kare analizi ile değerlendirildi. Diğer laboratuvar değerlerinin istatistiksel analizi 2 bağımsız grupta t testi ile yapıldı.



İki grubun karşılaştırılmasında CRP ve ESH değerleri gen mutasyonu olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (crp için  $p=0.004$ ) (sedim için  $p=0.003$ ). Albümin ise gen mutasyonu olan grupta anlamlı olarak daha düşük idi (albümin için  $p=0.009$ ). Diğer laboratuvar değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

**Tablo 4.7.** HSP' lı hastaların Wbc, Hgb, Plt, sedim, T.prot. , Alb. , değerlerinin MEFV gen mutasyonu durumuna göre değerlendirilmesi.

	MEFV mut.	n	ortalama	SD	p
Wbc (x1000/ mm <sup>3</sup> )	yok	38	11.67	4.64	p=0.56
	var	24	12.34	3.93	
Hgb (g/dl)	yok	38	13.03	0.97	p=0.58
	var	24	12.86	1.29	
Plt (x1000/ mm <sup>3</sup> )	yok	38	385.23	117.27	p=0.85
	var	24	380.12	81.46	
Sedim (mm/saat)	yok	38	<b>19.97</b>	11.62	<b>p=0.003</b>
	var	24	<b>37.95</b>	25.94	
T.prot (g/dl)	yok	38	7.22	0.64	p=0.67
	var	24	7.14	0.77	
Alb (g/dl)	yok	38	<b>4.04</b>	0.58	<b>p=0.009</b>
	var	24	<b>3.62</b>	0.58	

**Tablo 4.8.** HSP' lı hastaların CRP değerlerinin MEFV gen mutasyonu durumuna göre değerlendirilmesi.

	MEFV mut.	n	Min.	Maks.	Med.	p
CRP (mg/L)	yok	38	1	78.4	8.2	<b>0.004</b>
	var	24	1	246	20.2	

Hastalarımızın 26' sında Ig ve kompleman düzeylerine bakılabildi ve MEFV gen mutasyonu durumu ile ilişkileri değerlendirildi. Yaşa göre immünglobülin ve kompleman değerleri yüksek veya normal olarak gruplandırılmıştı. İstatistiksel analizlerde MEFV gen mutasyonunun immünglobülin ve kompleman düzeylerinde artış üzerine anlamlı etkisi görülmedi.

**Tablo 4.9.** HSP' lı hastaların immünglobülin ve kompleman değerlerinin MEFV gen mutasyon durumuna göre değerlendirilmesi.

	IgA		toplam
	normal	yüksek	
<b>MEFV mut. yok</b>	6 (%42.9)	8 (%57.1)	14 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	6 (%50)	6 (%50)	12 (%100)
<b>toplam</b>	12 (%46.2)	14 (%53.8)	26 (%100)
Pearson Chi-square(p>0.05)			
	IgG		toplam
	normal	yüksek	
<b>MEFV mut. yok</b>	10 (%71.4)	4 (%28.6)	14 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	9 (%75)	3 (%25)	12 (%100)
<b>toplam</b>	19 (%73.1)	7 (%26.9)	26 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			
	IgM		toplam
	normal	yüksek	
<b>MEFV mut. yok</b>	12 (%85.7)	2 (%14.3)	14 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	9 (%75)	3 (%25)	12 (%100)
<b>toplam</b>	21 (%80.8)	5 (%19.2)	26 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			
	C3		toplam
	normal	yüksek	
<b>MEFV mut. yok</b>	10 (%71.4)	4 (%28.6)	14 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	9 (%75)	3 (%25)	12 (%100)
<b>toplam</b>	19 (%73.1)	7 (%26.9)	26 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			
	C4		toplam
	normal	yüksek	
<b>MEFV mut. yok</b>	13 (%92.9)	1 (%7.1)	14 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	11 (%91.7)	1 (%8.3)	12 (%100)
<b>toplam</b>	24 (%92.3)	2 (%7.7)	26 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			

#### 4.5. MEFV Gen Mutasyon Durumuna Göre Sistem Tutulumları

Hastaların sistem tutulumları MEFV gen mutasyonuna göre sınıflandırıldı. Sistem tutulumlarında yüzdelik değer olarak diğer sistemlere göre böbrek tutulumu gen mutasyonu olan grupta daha belirgin olarak yüksek idi, ancak istatistiksel olarak sistem tutulumları ile gen mutasyonu arasında ilişki görülmedi. Hastaların hepsinde

cilt tutulumu olması, hiçbirinde pulmoner, kardiyak, nörolojik tutulum olmaması nedeniyle bu tutulumlar değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo 4.10.** HSP'li hastaların sistem tutulumlarının MEFV gen mutasyon durumuna göre değerlendirilmesi.

	Eklem		toplam
	yok	var	
<b>MEFV mut. yok</b>	9 (%23.7)	29 (%76.3)	38 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	5 (%20.8)	19 (%79.2)	24 (%100)
<b>toplam</b>	14 (%22.6)	48 (%77.4)	62 (%100)
Pearson Chi-square(p>0.05)			
	Böbrek		toplam
	yok	var	
<b>MEFV mut. yok</b>	31 (%81.6)	7 (%18.4)	38 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	17 (%70.8)	7 (%29.2)	24 (%100)
<b>toplam</b>	48 (%77.4)	14 (%22.6)	62 (%100)
Pearson Chi-square(p>0.05)			
	GİS		toplam
	Yok	var	
<b>MEFV mut. yok</b>	19 (%50)	19 (%50)	38 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	10 (%41.7)	14 (%58.3)	24 (%100)
<b>toplam</b>	29 (%46.8)	33 (%53.2)	62 (%100)
Pearson Chi-square(p>0.05)			
	Subkutan ödem		toplam
	yok	var	
<b>MEFV mut. yok</b>	33 (%86.8)	5 (%13.2)	38 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	21 (%87.5)	3 (%12.5)	24 (%100)
<b>toplam</b>	54 (%87.1)	8 (%12.9)	62 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			
	Ürogenital		toplam
	Yok	var	
<b>MEFV mut. yok</b>	34 (%89.5)	4 (%10.5)	38 (%100)
<b>MEFV mut. var</b>	21 (%87.5)	3 (%12.5)	24 (%100)
<b>toplam</b>	55 (%88.7)	7 (%11.3)	62 (%100)
Fisher's Exact Test(p>0.05)			

## 5. TARTIŞMA

HSP sıklıkla 3-15 yaş arasında görülen ve erkek çocukları kızlara göre daha sık etkileyen bir vaskülitir. Bununla beraber 2 yaş altında ve yetişkinlerde de nadir olmakla birlikte HSP görülebilir. Literatürde hastalığın erkek çocuklarda daha sık görüldüğü ve erkek/kız oranının 1.5-2.1 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda HSP' lı hastaların yaş ortalaması 6 yaş 9 ay olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde Weiss ve ark. tarafından yapılan 1895 hastayı içeren çalışmada hastaların %59' u erkek (erkek/kız oranı 1.4) ve ortalama yaş 6 olarak bildirilmiştir (56). Tayvan' dan Yang ve ark. 2759 HSP' lı çocuğu içeren çalışmalarında erkek/kız oranını 1.11 olarak bildirmişlerdir (57). Peru ve ark. tarafından Konya ve Ankara' da ortak yürütülen çalışmada 254 HSP olgusu değerlendirilmiş ve erkek/kız oranı 1.37 olarak bildirilmiştir (58). HSP' lı hastalarda genelde erkek hasta oranı yüksek görülürken kız hastalarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarda vardır. Çalışmamızda HSP' lı hastaların yaş ortalaması  $8.56 \pm 3.21$  olarak tespit edildi. Cinsiyete göre 23 (%37.1)' ü kız, 39 (%62.9)' u erkek çocuk olup erkek/kız oranı 1.69 olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu idi.

Hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği ve en çok sonbahar, kış, ilkbahar aylarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (10, 60, 61). İspanya' dan Garcia ve ark.' nin çalışmasında mevsim dağılımı %40 ilkbahar, %29 kış, %22 sonbahar, %9 yaz olarak bulunmuştur (59). Hastaların %97.7' sini Çinli çocukların oluşturduğu retrospektif bir çalışmada sonbahar ve kış aylarında hastalığın daha çok ortaya çıkmış olduğu bildirilmiştir (62). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda mevsim dağılımı %17.7 ilkbahar, %37.7 kış, %31.3 sonbahar, %13.3 yaz olarak bulunmuştur (63). Çalışmamızda mevsim dağılımı %37.1 ilkbahar, %32.3 sonbahar, %25.8 kış, %4.8 yaz mevsimi olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızın şikayet başlangıçlarının mevsimsel dağılımı literatürle uyumlu idi.

HSP' nin tetikleyicileri hala tam olarak bilinmemektedir, ancak bu konuda en çok üst solunum yolu enfeksiyonları ve A grubu beta hemolitik streptokoklar suçlanmıştır (13, 64). HSP' lı olguların yaklaşık yarısında, kısa süre önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve %5-30' unun boğaz kültüründe A grubu beta

hemolitik streptokok üremesinin saptanabildiği bildirilmektedir (25). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda HSP' lı çocukların %30-40' ında ÜSYE öyküsü alındığı bildirilmiştir (65). İtalya' da yapılan bir çalışmada 98 HSP' lı çocuktan oluşan seride olguların %16' sında boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok saptanmıştır (66). Candemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada, HSP olgularının %57.7' sinde önceden geçirilmiş enfeksiyon öyküsü tespit edilmiştir (63). Bunlardan bir tanesi akut gastroenterit, diğerleri ise üst solunum yolu enfeksiyonu olarak bildirilmiştir. 150 hastadan oluşan bir çalışmada ise hastaların 103' ünde tetikleyici ajan saptanmış ve bunlardan 63' ünde solunum yolu enfeksiyonu, 7' sinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu, 6' sında diğer enfeksiyonlar, 24' ünde sadece ateş, 3 hastada ise aşılama ve böcek ısırma hikayesi olduğu belirtilmiştir (12). Çalışmamızda HSP tanısından önce 20 (%32.3) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, 3 (%4.8) hastada akut gastroenterit hikayesi saptandı, 37 (%59.7) hastada ise risk faktörü olabilecek enfeksiyon yada diğer faktörlerin öyküsüne rastlanmadı. İki hastamızda ise aşı (%1.6) ve allerji (%1.6) hikayeleri vardı. Çalışmamızda hastalar, hastaneye başvuruda mevcut olabilecek aktif enfeksiyon yönünden değerlendirildi, 16 hastada (%25.8) aktif streptokok enfeksiyonunu destekleyen klinik ve laboratuvar bulgular vardı. 7 hastada (%11.3) Mycoplasma Pneumoniae, 1 hastada (%1.6) EBV enfeksiyonu klinik ve laboratuvar olarak tespit edildi. Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen A grubu Beta-hemolitik streptokok, Mycoplasma Pneumoniae, Toxocara canis, Yersinia, Legionella, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Varicella zoster virus, Rubella virus, Hepatitis A ve B virüsleri, EBV, HSV, CMV, HIV ve HPV 19 gibi birçok patojen mikroorganizmanın HSP tetikleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (3). Hastalarımızda tespit edilen enfeksiyon hikayesi ve aktif enfeksiyon bulguları patogenezde enfeksiyonların rol oynayabileceği görüşüne uymaktadır.

Yapılan değişik çalışmalarda HSP' nda sistem tutulumlarının dağılımı yaklaşık olarak cilt %95, eklem tutulumu %65, gastrointestinal tutulum %55, böbrek tutulumu %25 olarak bulunmuştur (67). Aalberse ve ark.' nın Almanya' da yaptığı çalışmada sistem tutulumları cilt %99, eklem %73, GİS %31, renal %29, GÜS %7, nörolojik %3 olarak bildirilmiştir (68). Ülkemizde yapılan ve 254 hastayı içeren bir çalışmada da benzer şekilde sistem tutulumları cilt %100, eklem %66, GİS %56,

renal %30 olarak bildirilmiştir (58). Çalışmamızda palpabl purpura şeklindeki cilt tutulumu (%100) tüm hastalarda, eklem tutulumu 48 hastada (%77.4), gastrointestinal tutulum 33 hastada (%53.2), böbrek tutulumu 14 hastada (%22.6), ürogenital tutulum 7 hastada (%11.3), subkutan ödem 8 hastada (%12.9) tespit edildi ve literatürle benzerlik göstermekteydi. Kardiyak, pulmoner ve nörolojik tutulumlar hastalarımızda yoktu.

Gershoni ve ark.'nın İsrail'de yaptığı çalışmada HSP hastalarında MEFV gen mutasyonu taşıma sıklığı %27 olarak bildirilmiştir (69). Türkiyede yapılan çalışmalarda ise HSP tanısı almış hastalarda MEFV gen mutasyonu taşıyıcılığı Özçakar ve ark. tarafından %34, Bayram ve ark. tarafından %44 olarak bildirilmiştir (70, 71). Çalışmamızda bu oran %38.7 değeri ile Yılmaz ve ark. tarafından sağlıklı Türk nüfusunda MEFV gen mutasyonu taşıyıcılık oranı olarak bildirilen %22'nin üzerinde bulunmuştur (72). Yılmaz ve ark. 100 kişiden oluşan sağlıklı grupta sık görülen 5 MEFV gen mutasyonu sıklığını değerlendirmiş ve %12 E148Q, %5 M680I, %3 M694V, %2 V726A, %0 M694I olarak bildirmişlerdir. Bu dağılım, AAA hastalarında bildirilen gen mutasyonu dağılımından farklı bulunmuştur. Çalışmamızda ise HSP hastalarında, bileşik ve homozigot mutasyonlar da dahil olmak üzere %16.1 M694V, %9.7 V726A, %8 E148Q, %6.4 M680I taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan özellikle M694V ve V726A taşıyıcılık oranları, çalışma grubumuzda, Yılmaz ve ark.'nin bildirdiği sağlıklı taşıyıcı gruba göre belirgin farklı görülmüştür.

Lachmann ve ark. tarafından 43 AAA tanısı almış hasta, bu hastaların birinci derece akrabalarından oluşan AAA için asemptomatik 75 kişi ve bu iki gruba akrabalık ilişkisi bulunmayan 50 kişi 5 ay süre ile takip edilmiş ve MEFV gen mutasyonu taşıyan bireylerde atak harici dönemlerde de inflamatuvar cevabın artmış olarak tespit edildiği bildirilmiştir (73). Özen ve ark.'da MEFV gen mutasyonu taşıyan bireylerde bazal inflamatuvar cevabın artmış olarak tespit edildiğini, mutasyonun; bu kişilerde gözlenebilecek romatizmal hastalıkların seyrini etkileyebileceğini bildirmişlerdir (74).

MEFV geni başlıca nötrofillerde bulunmaktadır ve aktivasyonu sitokinlerin kontrolü altındadır. MEFV geninin kodladığı pyrin/marenostin proteini etkisini IL-

1β aktivasyonunu baskılayarak gösteren nötrofil aktivasyonunu düzenleyici bir proteindir. Mutasyonlara bağlı olarak nötrofillerde pyrin/marenostin etkisinin ortadan kalkması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna yol açabilmektedir. MEFV gen mutasyonu olan hastalarda gözlenen klinik bulgular ve şiddetli akut faz cevabı pyrin proteininin etkisinin ortadan kalkması veya zayıflaması ile oluşan kontrolsüz nötrofil aktivasyonun bir sonucu gibi görülmektedir.

Çalışmamızda HSP tanısıyla kliniğimizde yatarak veya ayaktan takip edilen hastalar MEFV gen mutasyon durumuna göre taşıyıcılar ve taşıyıcı olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Grupların başvuruya ait Wbc, Hgb, Plt, CRP, ESH, total protein, albümin, IgA, IgG, IgM, C3, C4 değerleri ile takiplerinde gözlenen sistem tutulumları karşılaştırıldı.

Özçakar ve ark. tarafından yapılan, daha önce AAA tanısı almamış 80 pediatrik HSP hastasını kapsayan çalışmada, hastaların MEFV gen analizi çalışılmış ve mutasyon saptanan hastalarda akut faz cevabını yansıtan ESH ve CRP değerlerinin MEFV gen mutasyonu taşımayan gruba göre yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (70). Bayram ve arkadaşları tarafından yapılan benzer çalışmada ise 107 pediatrik hasta değerlendirilmiş ve MEFV gen mutasyonu saptanan grupta CRP ve IgA düzeylerinin, mutasyon taşımayan gruba göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (71). Ancak, Doğan ve ark. 76 hastayı benzer şekilde değerlendirmiş, akut faz reaktanı ve Ig düzeyleri için, MEFV gen mutasyon durumuna göre ayrılan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda CRP ve ESH, mutasyon taşıyıcı grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gruplarımız AAA tanısı almamış, periyodik karın ağrısı ve ateş gibi şikayetleri bulunmayan hastalardan oluşmaktaydı. Akut faz reaktanı düzeylerinde görülen bu fark, Lachmann ve ark. ile Özen ve ark. tarafından bildirilen, MEFV gen mutasyonu taşıyan bireylerde bazal inflamatuvar cevabın artmış olarak tespit edildiği sonucu ile uyumlu idi.

Çalışmamızda albümin değerleri arasında da MEFV gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. MEFV gen mutasyonu taşımayan grupta ortalama serum albümin değeri 4.04 gr/dl iken mutasyon taşıyıcı grupta 3.62 gr/dl idi. Hastaların serum total protein değerleri

arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında, T.prot. değerleri için anlamlı fark görülmeden, serum albümin düzeylerinin MEFV gen mutasyonu taşıyan grupta düşük olarak tespit edilmesinin, albüminin negatif akut faz reaktanı olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. GİS tutulumu ile görülen iştahsızlık veya böbrek tutulumu ile görülen proteinürinin de bu sonuçta etkili olabileceği düşünülmektedir, ancak hasta gruplarının sistem tutulumu için yapılan değerlendirmelerinde, mutasyon durumu ile sistem tutulumları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Albümin için yarılanma ömrü de gözönünde bulundurulduğunda bu ilişkinin daha fazla hasta ile tekrar değerlendirilmesinin uygun olacağı öngörüldü.

Özçakar ve ark. ile Bayram ve ark.'nın çalışmalarında MEFV gen mutasyon durumuna göre sistem tutulumları değerlendirilmiş ve mutasyon belirlenen grupta Özçakar ve ark. tarafından subkutan ödem ve eklem tutulumunun, Bayram ve ark. tarafından ürogenital tutulumun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (70, 71). Doğan ve ark.'nın çalışmasında ise mutasyon olan ve olmayan gruplar arasında sistem tutulumları yönünden fark görülmemiştir (75). Çalışmamızda, istatistiksel olarak sistem tutulumları arasında anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen, böbrek tutulumunun MEFV mutasyonu taşıyıcı grupta %29, mutasyon taşımayan grupta ise %18 olarak bulunması böbrek tutulumu yönünden dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Adiv ve ark. tekrarlayan intussepsiyon, Sözeri ve ark. Rapidly Progresif Glomerulo Nefrit tespit edilmesi nedeniyle atipik seyir olarak değerlendirdikleri ve MEFV gen mutasyonu belirlenen HSP hastalarını vaka sunumu olarak bildirmişler, ilgili gen mutasyonunun HSP hastalarında klinik seyiri etkileyebileceğini belirtmişlerdir (76, 77).

Bizim çalışmamızda ise homozigot M694V mutasyonu saptanan hastada atipik böbrek tutulumu görülmüştür. Bu hastamız karın ağrısı şikayeti ile çocuk acil'e başvurmuş, muayene bulguları ve tetkik sonuçları ile akut apendisit olarak değerlendirilmiş ve acil apendektomiye alınmıştır. Hastanın cerrahi bulguları apendisit ile uyumlu değildir ve bir gün sonra purpurik döküntüleri gözlenmiştir. Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri pediatri tarafından değerlendirilen hasta HSP tanısı ile takibe alınmıştır. Vital takipleri, böbrek fonksiyonları, idrar bulguları ve



hemogramı normal olan 15 yaşındaki erkek hastanın geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya akut gastroenterit öyküsü yoktu. Yatışının 4. gününde hematüri tespit edilen hastanın tedavisine 2mg/kg/gün steroid eklendi. Takiplerinde hemolitik anemi, lökositoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gözlenen hasta HSP+HÜS (Hemolitik Üremik Sendrom) öntanlarıyla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Ünitesine refere edildi. Böbrek biyopsisi yapılan hastanın HÜS tanısı kesinleşti ve akut tedavi sonrası 6 ay steroid tedavisi ile takip edildi. İlaç kesim sonrası şikayeti tekrarlamadı. Çalışmamızda homozigot mutasyon tespit edilmesi nedeniyle, hasta romatoloji poliklinik kontrolüne yönlendirildi.

Bir hastamızda ise steroid tedavisine dirençli GİS tutulumu görülmüştü. Hasta HSP, GİS tutulumu nedeniyle takip ediliyor ancak 5 günlük 2mg/kg/gün steroid tedavisine rağmen şiddetli karın ağrısı, ateş ve kusma şikayetleri devam ediyordu. Batın görüntülemesinde intestinal obstrüksiyon bulguları yoktu. Tedavisinin 6. gününde AAA düşünülerek kolşisin başlanmış ve 2 gün içinde cevap alınmıştı. Çalışmamızda birleşik heterozigot M680I(G/C), M694V mutasyonu tespit edilen bu hasta, 6 ay kolşisin kullandıktan sonra poliklinik takibine devam etmemiş ve kolşisin tedavisini kesmişti. Hastanın HSP hikayesi 4 yıl önceye aitti ve bu süre içinde tekrarlayan şikayeti yoktu. Poliklinik kontrollerinde tam idrar tetkiki bakılmış ancak proteinüri görülmemişti

Çalışmamızda, 1 yıl ara ile HSP kliniği tekrarlayan 2 hastamız vardı. Bu hastalardan bir tanesinde heterozigot M694V taşıyıcılığı tespit edilirken diğerinde mutasyon saptanmadı.

Rabinovich ve ark. Romatoid Artrit hastalarında, Ayaz ve ark. Sistemik Jüvenil İdiopatik Artrit hastalarında, Giaglis ve ark. Ülseratif Kolit hastalarında MEFV gen mutasyonu varlığının klinik seyir üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında bu gendeki mutasyonların atipik klinik seyir ve medikal tedaviye direnç ile beraberlik gösterebildiğini, MEFV gen mutasyonu durumunun otoimmün hastalıkların prognozunda rol oynayan faktörlerden biri olabileceğini bildirmişlerdir (78, 79, 80).

Sonuç olarak çalışmamızda tespit edilen akut faz reaktan cevabındaki anlamlı yükseklik, MEFV gen mutasyonlarının bazal inflamatuvar yanıtı şiddetlendirdiği düşüncesini desteklemektedir. İnflamatuvar cevaptaki şiddetlenme nedeni ile otoimmün zeminde gelişen hastalıklarda, beklenen klinik seyirin değişebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle MEFV gen mutasyonlarının sadece AAA ile ilişkili olmadığı, immün sisteme muhtemel etkisi nedeniyle HSP ve diğer otoimmün hastalıklarda görülebilecek atipik klinik seyirlerde de etken olabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, HSP hastalarının MEFV gen mutasyonu taşıyıcılık oranı ile bu mutasyonların laboratuvar ve klinik bulgular üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzdaki HSP hastalarında MEFV gen mutasyonu taşıyıcılığı genel popülasyona göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda CRP ve ESH değerleri daha yüksek, serum albümini ise daha düşük olarak tespit edilmiştir. Hastaların HSP' ye ait sistem tutulumları ile MEFV gen mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen renal tutulumun gen mutasyonu olan grupta %29, gen mutasyonu olmayan grupta %18 olarak tespit edilmesi dikkat çekmiştir. Ayrıca atipik klinik seyir görülen iki hastada MEFV gen mutasyonu saptanması klinik seyir üzerine, ilgili gen mutasyonunun etki edebileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar, CRP ve ESH' nda beklenenden yüksek değerler, hipoalbüminemi veya atipik klinik seyir gözlenen HSP hastalarında, MEFV gen mutasyonu varlığı ihtimalinin düşünülmesi gerektiği şeklinde değerlendirilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Tizard E.J. , Henoch-Schönlein purpura, Arch Dis Child ; 80: 380-383, 1999.
- 2- Onat T. , Henoch-Schönlein vaskülit, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eksen Yayınları, 2: 987-989, 1996.
- 3- Özçakar Ö. , Fitöz S. , Yalçınkaya F. Henoch Schönlein purpura, Klinik Gelişim Dergisi, 19:52-55, 2006.
- 4- Mir S. , Yavaşcan O. , Mutlubaş F. ,Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis, Pediatr Nephrol, 22: 64-70, 2007.
- 5- Malaga S. , Santos F. , Garcia E. , Nephropathy of the Henoch Schönlein-syndrome: long-term prognosis in non-selected patients, An Esp Pediatr, 22:565-570, 1985.
- 6- Scharer K. , Krmar R. , Qerfeld U. , Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children, Pediatr Nephrol, 13:816-823, 1999.
- 7- Cassidy J.T. ve Petty R.E. , Vasculitis and its classification; Textbook of Pediatric Rheumatology, Elsevier Saunders, Philadelphia, 492-496, 2005.
- 8- Schonlein J.L. Allgemeine und Specielle Patologie und Therapie (3rdedition) Wurzburg, Etlinger 1832;41.
- 9- Bagga A. , Dillon M.J. Leukocytoclastic vasculitis, Textbookof Pediatric Rheumatology WB Saunders Company, Philadelphia, 569-579, 2001.
- 10- Miller M.L. and Pachman L.M. , Vasculitis Syndromes, Henoch Schönlein purpura, Nelson Textbook of Pediatrics (18th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1043-1045, 2008.
- 11- Mills J.A. , Michel B.A. , Bloch D.A. , The American College of Rheumatology 1990, Criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura, Arthritis Rheum, 33: 1114-1121, 1990.
- 12- Trapani S. , Micheli A. , Henoch-Schönlein purpura in childhood, Semin Arthritis Rhem, 35:143-153, 2005.
- 13- Al-Sheyyab M. , El-Shanti H. , Ajlouni S. , The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children, Eur J Pediatr, 154: 569- 572, 1995.

- 14- Trijillo H. , Gunasekaran T.S. , Eisenberg G.M. , Henoch-Schönlein purpura: A diagnosis not to be forgotten, *J Fam Pract*, 43: 495- 498, 1996.
- 15- Avsargil D.A. , Klinik romatoloji, Sistemik vaskülitler, 2: 371- 383, 1999.
- 16- Arslan S. , Saatçi Ü. , Henoch-Schönlein Purpurası, *Katkı Pediatri Dergisi*, 2: 165- 174, 1995.
- 17- Edekmann C.M. Jr, Bernstein J. , Meadow S.R. , Schönlein-Henoch Syndrome, *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1525- 1533, 1992.
- 18- Almeida J.L. , Campos L.M. , Paim L.B. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *Journal de Pediatria*, 83: 259- 266, 2007.
- 19- Lau K.K. , Suzuki H. , Novak J. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis, *Pediatr Nephrol*, 25: 19- 26, 2010.
- 20- Soter N.A. , Necrotizing vasculitis, *Dermatology*, 4 th. ed. Tokyo: Saunders, 1191–1201, 1992.
- 21- Meadow S.R. , Schönlein-Henoch nephritis, *Q J Med* 163, 241-258, 1972.
- 22- Ragga A. , Kahra S.K. , Srivastava R.N. , Henoch-Schönlein syndrome in northern indian children, *Indian Pediatr*, 28:1153–1157, 1991.
- 23- Miller M.L. , Pachman L.M. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 729-819, 2000.
- 24- Rosenblum N.D. , Winter H.S. , Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schonlein purpura, *Pediatrics*, 79:1018-1019, 1987.
- 25- Kasapçopur Ö. , Halil M.S. , Çalışkan S. , The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood, *Ann Rheum Dis*, 318: 1285, 1999.
- 26- Gülcan E.M. , Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda gastrointestinal sistem tutulumunun klinik ve laboratuvar bulguları, *Bakırköy Tıp Dergisi*, 3:94-100, 2007.

- 27- Beşbaş N. , Özaltın F. , Sistemik Vaskülitler, *Katkı Pediatri Dergisi*, 20:703–725, 1999.
- 28- Schrier R.W. , Cottschalk C.W. , *Disease of the Kidney* 5th. ed. Volume II. Chapter X–67. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura, 1839–1864, 2000.
- 29- Garcia J.L. , Blanco O.A. , İbanez M.J.S. , Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients, *Nefrologia*, 28:627-632, 2008.
- 30- Koskimies O. , Mir S. , Rapola J. , Henoch-Schönlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients, *Arch Dis Child*, 56:482-484, 1981.
- 31- Habib R. , Niaudet R. , Levy M. , Henoch Schönlein- purpura nephritis and IgA nephropathy, *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 472, 1994.
- 32- Mc Carthy H.J. , Tizard E.J. , Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura, *Eur J Pediatr*, 169:643-650, 2009.
- 33- Wu T.T. , Shen S.J. , El Dairi M.A. , Bilateral subperiostal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura, *Arch Ophtalmol*, 120:1398-1399, 2002.
- 34- Chassuin M. , Boisscai D. , Kalifa G. , Impairment of lung difussion capacity in HSP, *J Pediatr* 121:128, 1992.
- 35- Yalçındağ A. , Sundel R. , Vasculitis in childhood, *Curr Opin Rheumatol* 13: 422-427, 2001.
- 36- Kraft D.M. , McKee D. , Scott C. , Henoch-Schönlein purpura: a review, *Am Fam Physician*, 58:405-408, 1998.
- 37- Allen D.M. , Diamond L.K. , Howell D.A. , Anaphylactoid purpura in children (Schönlein Henoch Syndrome) *Am J Dis Child*, 99:833-854, 1960.
- 38- Yoshioka K. , Fibrin stabiling factor in Henoch Schönlein-syndrome, *Arch Dis Child* 59:290, 1984.
- 39- Kuno-Saki H. , Sakai H. , Nomoto Y. , Increase of IgA bearing peripheral blood lymphocytes in children with Henoch-Schönlein purpura, *Pediatrics*, 64:918, 1979.

- 40- Behrman R.E. , Kliegman R.M. , Jenson H.B. , Henoch-Schönlein Purpura, Nelson Textbook of Pediatrics, (16th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 728-729, 2000.
- 41- Ateş E. , Bakkaloğlu A. , Saatçi Ü. , Von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes, Arch Dis Child, 70:40-43, 1997.
- 42- Fujieda M. , Oishi N. , Naruse K. , Soluble trombospondin and antibodies to bovine glomerular epithelial cells in patients with Henoch-Schönlein purpura, Arch Dis Child, 78:240-244, 1998.
- 43- Turi S. , Nagy J. , Haszon I. , Plasma factors influencing PGI<sub>2</sub>-like activity in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura, Pediatr Nephrol, 3:61, 1989.
- 44- Ozen S. , Pistorio A. , Lusan S.M. , EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis, Ankara 2008. Part II: Final classification criteria, Ann Rheum Dis, 69:798-806, 2010.
- 45- Nota M.E. , Gokemeijer J.D. , Van der Laan J.G. , Clinical usefulness of abdominal CT-scanning in Henoch-Schönlein vasculitis, Neth J Med, 46:142-145, 1995.
- 46- Choong C.K. , Beasley S.W. , Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura, J Paediatr Child Health, 34:405-409, 1998.
- 47- Novak J. , The role of endoscopy in the diagnosis of Schönlein-Henoch purpura, Orv Hetil, 138:2169-2173, 1997.
- 48- Kato S. , Shibuya H. , Naganuma H. , Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura, Eur J Pediatr, 151:482-484, 1992.
- 49- Shirahama M. , Umeno Y. , Tomimasu R. , The value of colour doppler ultrasonography for small bowel involvement of adult Henoch-Schönlein purpura, Br J Radiol, 71:788-791, 1998.
- 50- Dedeoğlu F. , Sundel R. , Vasculitis in children, Pediatr Clin, 547-575, 2005.

- 51- Soylu A. , Kavukçu S. , Henoch-Schönlein purpura in childhood pathophysiology, diagnosis and treatment, *SSK Tepecik Hast Derg* 14: 71-81, 2004.
- 52- Saulsbury F.T. , Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature, *Medicine*, 78: 395-409, 1999.
- 53- Gianviti A. , Trompeter R.S. , Barratt T.M. , Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis, *Arch Dis Child*, 75: 186-190, 1996.
- 54- Maedow S.R. , Glasgow E.F. , White R.H.R. , Schönlein-Henoch nephritis, *Q J Med*, 41: 241-258, 1972.
- 55- Narchi, Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review, *Arch Dis Child*, 90: 916-920, 2005.
- 56- Weiss P.F. , Klink A.J. , Localio R. , Hall M. , Hexem K. , Burnham J.M. ve ark., Corticosteroids May Improve Clinical Outcomes During Hospitalization for Henoch-Schönlein Purpura, *Pediatrics*, 126; 674, 2010.
- 57- Yang Y.H. , Hung C.F. , Hsu C.R. , A Nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan, *Rheumatology (Oxford)*, 44: 618-622, 2005.
- 58- Peru H. , Soylemezoglu O. , Bakkaloglu S.A. , Elmas S. , Bozkaya D. , Elmaci A.M. ve ark. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period, *Clinical Rheumatology*, 27: 1087-1092, 2008.
- 59- Garcia J.L. , Blanco O.A. , İbanez M.J.S. , Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients, *Nefrologia*, 28: 627-632, 2008.
- 60- Nielsen H.E. , Epidemiology of Schönlein Henoch purpura, *Acta Pediatr Scand*, 77: 125-131, 1988.
- 61- Scharer K. , Krmar R. , Qerfeld U. , Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children, *Pediatr Nephrol*, 13: 816-823, 1999.
- 62- Yang Y.H. , Wang S.J. , Chuang Y.H. , The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children



- with Henoch-Schönlein purpura, *Clin. Exp. Immunol.* , 130: 352-357, 2002.
- 63- Candemir M. , Halis H. , Polat A. , Henoch-Schönlein purpuralı hastaların analizi, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 7: 39–43, 2006.
- 64- Masuda M. , Nakanishi K. , Yoshizawa N. , Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis, *Am J Kidney Dis*, 41: 366–370, 2003.
- 65- Erol N. , Aysu T. , Erzik C. , Retrospective evaluation of Henoch Schönlein cases, *Marmara Medical Journal*, 14: 101-106, 2001.
- 66- Sticca M. , Barca S. , Spallino L. , Schönlein-Henoch purpura: Clinical-epidemiological analysis of 98 cases, *Pediatr. Med. Chir.* , 21: 9-12, 1999.
- 67- Kim S.H. , Lee C.G. , Epidemiology and clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura in children, *J. Korean Soc. Pediatr. Nephrol.* , 2:166-173, 2003.
- 68- Aalberse J. , Dolman K. , Ramnath G. , Pereira R. R. , Davin J. C. , Henoch–Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria, *Ann Rheum Dis*, 66: 1648–1650, 2007.
- 69- Gershoni-Baruch R. , Broza Y. , Brik R. , Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura, *J. Pediatr.* , 143: 658–61, 2003.
- 70- Özçakar Z.B. , Yalçınkaya F. , Çakar N. , Acar B. , Kasapçopur O. , Ugüten D. ve ark. , MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura, *J. Rheumatol.* , 35: 2427–9, 2008.
- 71- Bayram C. , Demircin G. , Erdoğan Ö. , Bülbül M. , Çaltık A., Akyüz S.G. ve ark. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch–Schönlein purpura, *Acta Pædiatrica*, 100; 745–749, 2011.
- 72- Yılmaz E. , Ozen S. , Balci B. , Düzova A. , Topaloğlu R. , Beşbaş N. ve ark. , Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population, *Eur. J. Hum. Genet.* , 9: 553–5, 2001.
- 73- Lachmann H.J. , Sengül B. , Yavuzsen T.U. , Booth D. , Booth S.E. , Bybee A. ve ark. , Clinical and subclinical inflammation in patients with familial

Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations, *Rheumatology (Oxford)* , 45: 746–50, 2006.

74- Ozen S. , Bakkaloglu A. , Yilmaz E. , Düzova A. , Balcı B. , Topaloğlu R. ve ark. , Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation?, *J Rheumatol*, 30:2014–8, 2003.

75- Dogan C.S. , Akman S. , Koyun M. , Bilgen T. , Comak E. ve Gokceoglu A.U. , Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch–Schönlein purpura without FMF symptoms, *Rheumatology International*, 3/32; 296–240, 2012.

76- Adiv O. E. , Butbul Y. , Nutenko I. ve Brik R. , Atypical Henoch-Schonlein Purpura: A Forerunner of Familial Mediterranean Fever, *IMAJ*- 13, 209-211, 2011.

77- Sozeri B. , Mir S. , Ertan P. , Kara O. D. ve Sen S. , Rapidly progressive glomerulonephritis in a child with Henoch-Schönlein Vasculitis and familial Mediterranean fever, *Pediatric Rheumatology*, 7:8, 2009.

78- Rabinovich E. , Livneh A. , Langevitz P. , Brezniak N. , Shinar E. , Pras M. ve ark. , Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene, *Ann Rheum Dis*, 64: 1009–14, 2005.

79- Ayaz N. A. , Özen S. , Bilginer Y. , Ergüven M. , Taşkiran E. , Yılmaz E. ve ark. , MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology*, 48: 23–25, 2009.

80- Giaglis S. , Mimidis K. , Papadopoulos V. , Thomopoulos K. , Sidiropoulos P. , Rafail S. ve ark. Increased frequency of mutations in the gene responsible for Familial Mediterranean Fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect?, *Dig Dis Sci* , 51: 687–92, 2006.

81- Rai A. , Nast C. , Adler S. , Henoch Schönlein Purpura Nephritis, *J Am Soc Nephrol*, 10:2637–44, 1999.

82- Blanco Quiros A. , Blanco C. , Alvarez J. , Anti-immunoglobulin antibodies in children with Schonlein-Henoch syndrome, Absence of serum anti-IgA antibodies, *Eur J Pediatr*, 153:103–6, 1994.

- 83- Davin J.C. , Malaise M. , Foidart J. , Mahieu P. , Anti-alpha-galactosyl antibodies and immune complexes in children with Henoch-Schönlein purpura or IgA nephropathy, *Kidney Int*, 31: 1132–9, 1987.
- 84- Pras E. , Aksentijevich I. , Gruberg L. , Balow J.E. , Prosen L. , Dean M. ve ark., Mapping of a gene Causing Familial Mediterranean fever to the Short arm of Chromosome 16, *New Engl J Med*, 326: 1509-1513, 1992.
- 85- The French FMF Consortium, A candidate gene for familial Mediterranean fever: *Nat Genet* 17: 25-31, 1997.
- 86- The International FMF Consortium, Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever: *Cell* 90: 797-807, 1997.
- 87- Kastner D.L. ; Intermittent and periodic arthritic syndromes, *Arthritis and allied conditions, A textbook of rheumatology*, 14'th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1400-1437, 2001.
- 88- Centola M. , Wood G. , Frucht D.M. , Galon J. , Aringer M. , Farrell C. ve ark. , The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leucocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators, *Blood*, 95: 3223-3231, 2000.
- 89- Notarnicola C. , Mana R. , Rey J. , Touitou I. , The first nonsense mutation in familial Mediterranean fever, *Hum Mutat* 17: 79, 2001.
- 90- Touitou I. , The spectrum of familial Mediterranean (FMF) mutations: *European Journal of Human Genetics*, 9: 473-483, 2001.
- 91- Meroni G. , Diez-Roux G. , TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases: *Bioessays*, 27: 1147-1147, 2005.
- 92- Fairbrother W.J. , Gordon N.C. , Humke E.W. , O'Rourke K.M. , Starovasnik M.A. , Yin J.P. ve ark. , The PYRIN domain: a member of death domain-fold superfamily: *Protein Sci.* , 10: 1911-1918, 2001.
- 93- Chae J.J. , Wood G. , Masters S.L. , Richard K. , Park G. , Smith ve ark. , The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production, *PNAS* 103: 9982-9987, 2006.

94- Srinivasula M. , Poyet J.L. , Razmara M. , Data P. , Zhang Z. , Alnemri E.S. ,  
The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1, *The Journal  
of Biological Chemistry*, 277(24): 21119-21122, 2002.

95- Stehlik C. , Lee S.H. , Dorfleutner A. , Stassinopoulos A. , Sagara J. , Reed J.C. ,  
Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is  
a regulator of procaspase-1 activation, *The Journal of Immunology*, 171: 6154-6163,  
2003.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

İzmir, 1981 doğumlu Göktuğ ÖZDEMİR ilkokul 1. ve 2. sınıfları Ordu Gazi ilkokulunda bitirdikten sonra ilkokul öğrenimini Kayseri Ahmet Baldöktü İlkokulu'nda tamamladı. Sonrasında Kayseri Fevzi Çakmak Lisesi ortaokul bölümü ve Kayseri Melikgazi Lisesi'nde ortaöğrenimini tamamladı. 1999 yılında Erciyes Üniversitesi'nde tıp, 2008 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimine başladı.