

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı

HENoch SCHÖNLEİN VASKÜLİTİ ETYOPATOGENEZİNDE
NÖROMİNİDAZ 1 (NEU1) GENİNİN YERİ VE BÖBREK
TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Nezihe Bilge BAHÇECİ (YILMAZ)

Prof. Dr. Pelin ERTAN

Manisa, 2016

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında bilimsel ve manevi anlamda her türlü desteği sağlayan, sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Pelin ERTAN hocam ve Çocuk Sağlığı ve hastalıkları anabilimdalı başkanı, asistan dostu, sevgili Prof. Dr. Muzaffer POLAT hocam başta olmak üzere, kliniğimizde görev yapmış, edindiğim bilgi ve tecrübelerde sonsuz emekleri olan çok değerli hocalarıma, birlikte nöbet tuttuğum, bana abilik ve ablalık yapan kıdemlilerim Bertan KARABOĞA, Azem KARABACAK, Özlem KARACA, Şebnem ÇELİK ve Yeşim YİĞİT'e, kıdemlilik dönemime varlıklarıyla renk katan, çok sevdiğim ve yine çok şey öğrendiğim, sevgili Anna HENKEL AK, Özlem ACAR, Arzu ÇALIŞKAN ve Bora KUNAY'a, bana asistanlık hayatım boyunca maddi manevi destek olan, ebedi dostlarım Cenk ÇELİK, Türker BORUCU, Özge BULUT, Derya SARILAR ve Nurcan HANEDAN'a, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren sevgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim sevgili geniş ailem Ayşe YILMAZ, Adil YILMAZ, Ahmet Emre YILMAZ, Selcen Gamze YILMAZ, Fatma BAHÇECİ, Mustafa BAHÇECİ, Tamer BAHÇECİ, Gülizar BAHÇECİ'ye ve son olarak bu süreçte hep yanımda olan sevgili eşim Tuncer BAHÇECİ ve neşe kaynağım, biricik oğlum Oğuz Ata BAHÇECİ'ye

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II: GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Henoch-Schönlein Vaskülit.....	4
2.1.1. Henoch-Schönlein Vaskülit Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etyoloji	6
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.5.1. İmmunglobulin A	7
2.1.5.1.1. İmmunglobulin A Yapısı ve Glikozilasyonu.....	8
2.1.5.1.2. HSV böbrek tutulumu ile immunglobulin A molekülünün glikozilasyon bozukluğu.....	9
2.1.6. Histopatoloji.....	11
2.1.7. Klinik bulgular.....	12
2.1.8. Laboratuvar bulgular.....	17
2.1.9. Tanı.....	19
2.1.10. Ayırıcı tanı.....	21
2.1.11. Tedavi.....	21
2.1.12. Henoch- Schönlein Vaskülit ve ailesel akdeniz ateşi birlikteliği.....	22
2.1.13. Prognoz.....	23

2.2. Nörominidaz 1 geni.....	23
2.2.1. Nörominidaz 1 geni ve fonksiyonu.....	23
2.2.2. Nörominidaz 1 geni nükleotid dizisi.....	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Nörominidaz 1 DNA analizi.....	29
3.1.1. DNA izolasyonu.....	29
3.1.2. DNA'nın kontrolü.....	30
3.1.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	30
3.1.4 DNA dizileme.....	31
3.2. İstatiksel Analiz.....	32
IV. BULGULAR.....	33
V. TARTIŞMA.....	46
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
VI. ÖZET.....	58
VII. ABSTRACT.....	60
KAYNAKLAR.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HSV gelişimi için etyopatogenetik hipotez

Şekil 2. IgA yapısı

Şekil 3. IgA1 moleküllerinin O glikan türleri

Şekil 4. NEU1 Geni Ekson 1

Şekil 5. NEU1 Geni Ekson 2

Şekil 6. NEU1 Geni Ekson 3

Şekil 7. NEU1 Geni Ekson 4

Şekil 8. NEU1 Geni Ekson 5

Şekil9. NEU1 Geni Ekson 6

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1. Çocukluk çağı vaskülitlerinin sınıflaması
- Tablo 2. HSV de böbrek tutulumunu artıran risk faktörleri
- Tablo 3. HSV nefritinin Meadow'a göre sınıflandırılması
- Tablo 4. HSVN'de böbrek biyopsisi endikasyonları
- Tablo 5. Amerikan romatoloji koleji 1990 tanı ölçütleri
- Tablo 6. EULAR/PRES/PRINTO HSV tanı kriterleri 2008
- Tablo 7. Cinsiyete ve yaşa göre grupların dağılımı
- Tablo 8. Demografik veriler
- Tablo 9. Hastaların klinik bulguları
- Tablo 10. Hastaların tanı anında HT varlığı ile izlemde HT gelişiminin karşılaştırılması
- Tablo 11. Hastaların hastalık başlangıcına ve sonrasına ait organ tutulumu
- Tablo 12. Hastalara ait laboratuvar parametreleri
- Tablo 13. Hastaların idrar bulguları
- Tablo 14. Hastaların USG bulguları ve biyopsi bulgularının dağılımı
- Tablo 15. Hastaların gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 16. Hastaların gruplara göre idrar bulgularının karşılaştırılması

I.GİRİŞ ve AMAÇ

Henoch-Schönlein Vaskülit (HSV) yaygın görülen bir küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında trombositopenik olmayan purpuranın en sık nedenidir(1). İnsidansı yılda 14-18/100.000 çocuktur. Sıklıkla karın ağrısı ve artritin eşlik ettiği palpabl purpura ile karakterizedir. Henoch-Schönlein Vaskülit hastalarının yaklaşık %50'sinde asemptomatik mikroskopik hematüriden ciddi ilerleyici glomerülo nefrite kadar çeşitlilik gösteren böbrek tutulumu mevcuttur (1,2).

Henoch-Schönlein vaskülit nefritinin patogenezinde glomerüllerde biriken polimerik immunglobulin A (IgA) molekülü sorumludur. Aynı tür immunglobulin A özellikle barsaklar ve ciltte de bulunan sistemik küçük damarlarda birikim göstererek HSV 'de görülen klinik tabloya yol açar. İmmunglobulin A birikimi immünfloresan inceleme ile görülebilir. Damar duvarında yaygın IgA birikimi, hastalığın patogenezinde IgA ile ilişkili bağışıklık sistemi yanıtının rol alabileceğini düşündürmektedir. Glomerüldeki lezyonlar hafif proliferasyondan, nekrotik ve kresentrik değişikliklere kadar geniş bir yelpazededir (1-4).

Henoch-Schönlein Vaskülit hastalarında böbrek tutulumunun gelişimi genellikle döküntü oluşumunu izler ve bu hastalığın başlangıcından haftalar ya da aylar sonra olabilir. Nadiren başlangıç yakınması olarak döküntüden önce de görülebilir. Çoğu hastada belirgin proteinüri olmadan izole mikroskopik hematuri gibi hafif klinik belirtiler görülür. Ancak başlangıçta ki bu hafif böbrek tutulumu HSV 'nin diğer klinik bulguları gerilemesine rağmen daha ciddi böbrek tutulumuna ilerleme gösterebilir. Sistemik hastalığın ciddiyeti ile böbrek tutulumunun ağırlığı korele değildir. Prognoz üzerine etkili

faktörler kesin olarak bilinmese de uzun dönem prognoz özellikle böbrek hasarı ile ilişkilidir.

Henoch-Schönlein Vaskülitü nefritinin prognozu, hafif tutulumu olan hastalarda iyidir. Bu hastalarda böbrek tutulumu kendiliğinden ve tamamen iyileşme gösterir. Fakat bazı hastalarda bu klinik, kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen bir tablo oluşturur. Tedavi edilmeyen tüm HSV hastalarının % 2-3 ü böbrek yetmezliğini de içeren kronik böbrek hastalığına ilerler ve bunların yaklaşık %50'si daha ciddi klinik ve histolojik bulguları olan hastalardır.

Kısa süreli oral kortikosteroid kullanımının böbrek tutulumunu engellediğini ya da ilerleme üzerine durdurucu etki ettiğini gösteren çalışma mevcut değildir. Hafif böbrek tutulumunda tedaviye gerek yoktur, çünkü kendiliğinden düzelme eğilimindedir. İleriye dönük kontrollü sınırlı sayıda ki çalışmada etkin hiçbir tedavi seçeneği bulunamamıştır. Birkaç tane kontrolsüz, klinik çalışmada ise ciddi renal tutulumu olan (%50'nin üzerinde glomerülde kresent varlığı) hastalarda immün baskılama tedavisinin kullanılabileceği bildirilmiştir (1-6). Nedeni ve tedavisi konusunda henüz net bir sonuç elde edilememiş olan bu hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasında genlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Siyalidazlar denilen pek çok gen üzerinde durulurken, HSV etyopatogenezinde nörominidaz 1 (NEU1) geninin özellikle önemli olabileceği düşünülmektedir. Nörominidaz 1 (lizozomal siyalidaz) siyalize glukokonjugatların terminal siyalik asit rezüdilerinin hidrolizinin katalizlenmesinden sorumlu enzimdir. Lokalizasyonu 6p21.3tür. Bu enzimin kaybı, siyalize glikopeptit ve oligosakkaritlerin intrasellüler ilerleyici birikimine sebep olur. İnsan lizozomal siyalidazı NEU1, karboksipeptidaz koruyucu protein/katepsin A (PPCA) ve lizozomal bir kompleks olan beta –galaktosidaz ile birleşiktir ve ayrışması siyalidaz inaktivasyonuna neden olur. Nörominidaz 1 immün cevabın hücrel sinyalizasyonunda görev alır. Aktive T lenfositlerdeki siyalidaz aktivitesi spesifik hücre yüzeyinde bulunan glikokonjugatların hiposiyalizasyonuna sağlayarak interferon gama üretimine neden olur (7). İnsan T hücrelerinde NEU1 ve 3 mRNA'ları T hücre reseptör uyarısı ile etkinleştirilir ve bu

siyalidazların up regülasyonu interlökin-2 (IL-2) ve 13' üde içeren sitokinlerin salınmasını sağlayarak immün düzenlemede önemli rol oynar (8). Forbol 12-miristat 13-asetat (PMA) tarafından uyarılan monosit farklılaşmasında, NEU1 up regule edilir ve PPCA ile birlikte daha sonra plazma membranına bağlanan MHCII pozitif vezikülleri hedefler (9). Karboksipeptidaz koruyucu protein/katepsin A (PPCA) eksikliği ya da NEU1 ve PPCA birlikte eksikliği olan fare hücre modelleri kullanılarak NEU1 in hücre yüzey reseptörü desiyalizasyonu ile makrofaj ve dendritik hücre fagositozunu düzenlediği görülmüştür (10). Hücre yüzeyinde bulunan NEU1 immunglobulinlerin Fc reseptörü gibi pek çok reseptörün siyalizasyonu ve fosforilasyonunu etkileyerek immün hücrelerde fagositozu etkinleştirir (7-13).

Henoch-Schönlein Vaskülitinde prognoz açısından belirleyici faktör böbrek tutulumudur. Henoch-Schönlein Vaskülitli tanılı hastalarda böbrek tutulumunun patogenezinde damar duvarında IgA birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Hücresel lizozomal siyalidaz olan NEU1 geninin IgA molekülünün siyalizasyonunda görevli olduğu ve siyalizasyon basamaklarındaki defektin damar duvarında IgA birikimine neden olduğu bilindiğinden HSV tanılı hastalarda NEU1 geninin ekspresyonu araştırılarak HSV hastalığının oluşumundaki rolü aydınlatılabilir. Nedeni tam olarak aydınlatılamamış olan HSV hastalığının etyopatogenezinde NEU1 geninin rolünün ve böbrek tutulumunun ilişkisinin belirlenmesi, pek çok morbiditeye ve hatta mortaliteye sebep olabilen bu hastalığın tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ışık tutabilecektir. Bu nedenle çalışmamızda HSV etyopatogenezinde NEU1 geninin rolü ve böbrek tutulumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. HENoch-SCHÖNLEİN VASKÜLİTİ

Tablo 1. Çocukluk çağı vaskülitlerinin sınıflaması (14)

• Büyük damarların baskın olduğu vaskülitler ○ Takayasu arteriti ○ Dev hücreli arterit
• Orta büyüklükteki damarların baskın olduğu vaskülitler ○ Poliarteritis nodoza ○ Kawasaki hastalığı
• Küçük damarların baskın olduğu vaskülitler ○ ANCA ilişkili vaskülitler ○ Mikroskopik polianjitis ○ Granülomatöz polianjitis (Wegener) ○ Eozinofilik granülomatöz polianjitis ○ İmmun kompleks ilişkili vaskülitler ○ Anti-glomerüler bazal membrane hastalığı ○ kriyoglobulinemik vaskülit ○ IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası) ○ Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti C1q vaskülit)
• Değişik çaptaki damarları etkileyen vaskülitler ○ Behçet hastalığı ○ Cogan sendromu
• Tek organ vaskülitleri ○ Kutanöz lökositoklastik vaskülit ○ Kutanöz arteritis ○ Primer merkezi sinir system vaskülit ○ İzole arterit ○ Diğer
• Sistemik hastalık ilişkili vaskülitler ○ Lupus vaskülit ○ Romatoid vaskülit ○ Sarkoid vaskülit ○ Diğer
• Etyolojisi bilinen vaskülitler ○ Hepatit C virüs ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit ○ Hepatit B virus ilişkili vaskülit ○ Sifiliz ilişkili aortit ○ İlaçların tetiklediği immün kompleks vaskülit ○ İlaçların tetiklediği ANCA birlikteliği olan vaskülit ○ Kansere ilişkili vaskülitler ○ Diğer

2.1.1. TANIM

Henoch-Schönlein Vaskülit (HSV) nedeni henüz belirlenemeyen, başta cilt olmak üzere gastrointestinal sistem, eklemler, böbrekler ve daha az olmak üzere diğer organlarında etkilendiği küçük damarları tutan ve IgA birikimi ile sonuçlanan bir lökositoklastik vaskülitir. Genellikle 5-15 yaş grubunda görülür. Çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir (1-6, 15, 16).

2.1.2. TARİHÇE

1801 yılında William Heberden 5 yaşında bir erkek çocukta saptanan purpurik döküntü, makroskopik hematüri, karın ağrısı, kanlı dışkılama, kusma, artralji ve ödem olarak kliniğini tanımlamıştır. 1808 Robert Willan da HSV kliniği ile uyumlu bulguları olan olgular bildirmiştir. 1837’de Johan Schönlein eklem ağrıları ve purpurik döküntüleri olan vakaları “peliosis rheumatica” olarak tanımlamış ve bu bulgulara sıklıkla idarda çökeltilerinde eşlik ettiğini farketmiştir. Eduard Henoch ise 1868’de hastalığın gastrointestinal sistem ve ciddi böbrek bulguları olduğunu tanımlamıştır. Henoch-Schönlein Vaskülit geçmişte “Anafilaktoid purpura”, “Alerjik purpura”, “Romatoid purpura”, “Alerjik vaskülit”, “Lökositoklastik vaskülit” ve “Peliosis romatika” olarak da adlandırılmıştır (3,6).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Henoch-Schönlein Vaskülit çocukluk çağının en sık görülen sistemik vaskülitidir. Sıklıkla 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. 2 yaş altında ve erişkinlerde de nadiren HSV görülebilir. 2 yaş altı çocuklarda hastalığın klinik seyri hafiftir (1,3). Bu yaş grubunda belirleyici özellik döküntü dağılımının atipik olması (yüz ve kulaklar), belirgin ödem, gastrointestinal sistem bulgularının hafif olması ve böbrek tutulumunun olmamasıdır (infantil hemorajik ödem) (1,3,4,16). Erişkinlerde ise klinik seyir daha ağırdır. Genel nüfusta HSV sıklığı 14-18/100000 çocuk/yıldır. Erkeklerde kızlara oranla 1.8/1 daha sıktır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada insidansın 4-6 yaş

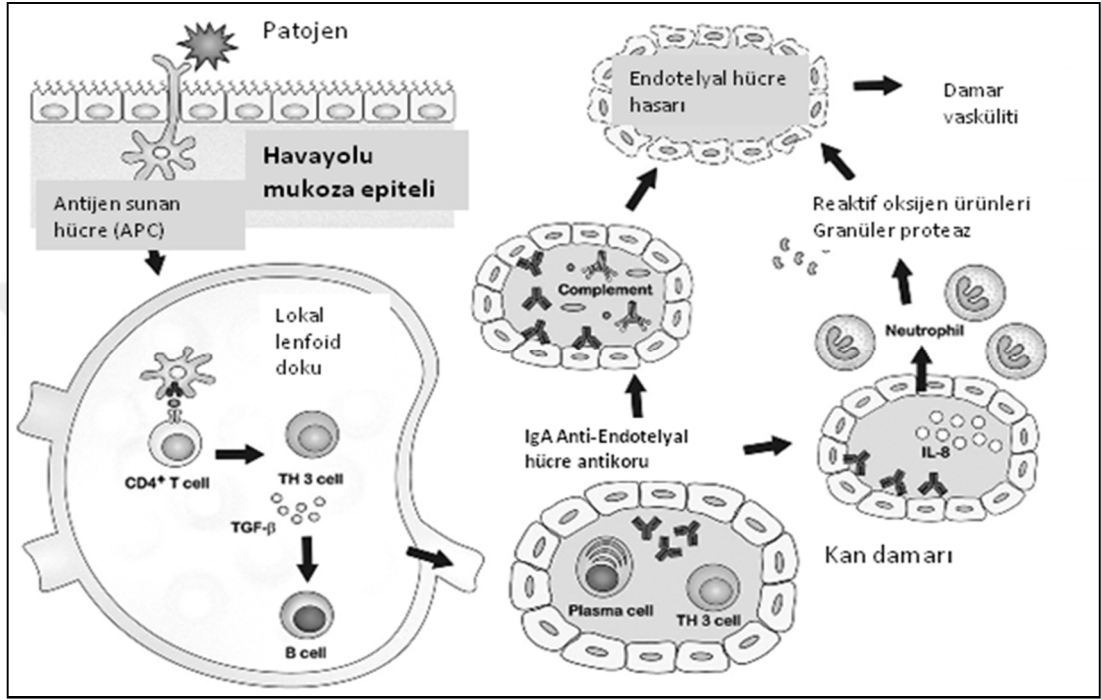
grubunda en yüksek (70,3/100.000) olduğu bildirilmiştir (17). Hastalıkta genetik geçiş yoktur, aile hikayesi sıklıkla negatiftir (18-20). Hastalık tüm yıl boyunca görülebilir, bununla birlikte kış, sonbahar ve ilkbahar aylarında, yaz aylarına göre daha sık görülmektedir ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkmaktadır (18).

2.1.4. ETİYOLOJİ

Henoch-Schönlein Vaskülitinin nedeni henüz tam olarak belirlenememiştir. Fakat hastalığın immün kompleks ilişkili olduğu kabul görmektedir. Henoch-Schönlein Vaskülitisi etiyolojisinde genetik yatkınlığın rol oynayabileceği düşünülmüşse de herhangi bir insan lökosit antijeni (HLA) doku tipi ile ilişkisi saptanamamıştır. İmmün baskılayıcı tedavi almakta iken tipik bulguları ile HSV geçiren olguların varlığı anahtar olayın bağışıklık sistemindeki bir bozukluk olmadığını, hastalığın farklı pek çok antijenik uyarının tetiklediği immün kompleks mekanizmaları ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Henoch-Schönlein Vaskülitini diğer sistemik vaskülitlerden ayıran özellik, damar duvarlarında ve glomerüler mezanjial alanda IgA depolanmasıdır. IgA, serumda ve daha çok vücut salgılarında bulunan ve mukozal savunmada belirgin rol oynayan bir immünglobulindir. IgA sentezinde artma veya klirensinde azalma, IgA immün komplekslerinin (IgA-IK) dokularda depolanmasında etkindir (21). Henoch-Schönlein Vaskülitisi özellikle kış mevsiminde yaygındır (16). Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben ortaya çıktığı bilinmektedir. Vakaların yaklaşık yarısında bulgular ortaya çıkmadan önce geçirilmiş ÜSYE öyküsü mevcuttur. Fakat bu bağlantının kış mevsiminde ÜSYE geçirme sıklığının artmış olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda HSV'ye yol açtığı kanıtlanan bir patojen yoktur. Çeşitli çalışmalarda kesin olmamakla birlikte streptokoklar, varisella, mikoplazmalar, parvovirüs, adenovirüs, Epstein-Barr virüsü, Yersinia, Legionella ve daha pek çok enfeksiyon etkeni ile HSV arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (3,16,22,23). Bunlar içinde en çok ilişkilendirilen mikroorganizma

streptokoklardır (24). Bazı hastalarda da alerji, aşılar veya ilaç duyarlılığı sorumlu tutulabilmektedir. Hiç bir tetikleyici bulunamayan vakalarda sıktır.

2.1.5. PATOGENEZ



Şekil 1. HSV gelişimi için etiyopatogenetik hipotez

2.1.5.1. İMMUNGLOBULİN A (IgA)

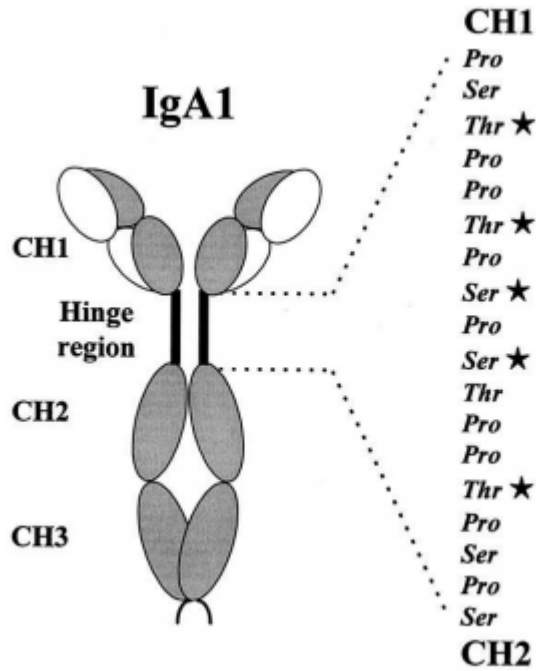
İmmünglobulin - A (IgA) molekülleri hem monomer halde (bir temel birim), hem de iki veya daha fazla monomerin J bağlayıcı polipeptid zinciri ile bağlanması sonucu dimer (iki temel birimli) veya trimer (üç temel birimli) halde bulunabilmektedir. Molekül ağırlığı monomer için 160.000, dimer için 400.000 dir. İmmünglobulin - A, insan serumundaki Ig'lerin %15'ini oluşturur. Erişkinde 100 ml serumda 200 mg IgA bulunur. Serumdaki IgA'ların %80'i monomer yapıdadır. İmmünglobulin- A salgılarda bulunan temel immünglobulindir. Solunum, sindirim ve genital sistem salgıları ile gözyaşı, tükürük, kolostrum ve sütte IgA bulunur. Salgılardaki IgA molekülleri çoğunlukla dimer, çokaz da polimer yapıdadır. Salgısal IgA molekülleri sIgA şeklinde gösterilirler. Salgısal IgA, serum IgA'sından farklılık gösterir. Bu

farklılık, yukarıda da sözü edildiği gibi hem monomer ve dimer yapı farklılığı göstermeleri, hem de sIgA'da ek olarak salgısal parça (= Transport parça) bulunmasından ileri gelmektedir. Salgısal IgA genellikle sekretuvar dokularda, mukoza altındaki plasma hücrelerince sentezlenir ve epitel hücrelerinden geçerken salgısal parça ile birleşerek salgılanır. Salgısal parça bir (beta) globulindir. Salgısal IgA'lar serum IgA'sından farklı olarak proteolitik enzimlere dayanıklıdır. Salgısal IgA 'ların oluşmasında sistemik infeksiyonlardan çok yerel infeksiyonların veya yerel antijenik uyarımların rolü vardır. Salgısal IgA dışarıdan giren mikroorganizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarına, burada yerleşmelerine ve infeksiyon oluşturmalarına engel olur. Ayrıca besinlerle alınarak barsağa ulaşan, zararlı olabilecek makromoleküllerle birleşerek onların emilimini önler ve tahrip edilmelerini kolaylaştırır. İmmünglobulin-A, çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan toksik veya litik enzimleri de etkisiz hale getirir. Bu özellikleri nedeniyle sIgA, vücut savunmasında çok önemli rolü olan bir immünglobulindir. İmmünglobulin - A, doğumdan itibaren 2. ayda sentezlenmeye başlar, yavaş yavaş yükselerek adolesan dönemde erişkin düzeye ulaşır. Günlük sentezlenen IgA'nın miktarı diğer immunoglobulin izotiplerinin toplam günlük sentezlenen miktarından daha çoktur. Dolaşımda IgA'nın yarı ömrü 3-4 gündür. İmmünglobulin - A'nın, antijenik farklılık gösteren ve IgA1 ve IgA2 olarak ifade edilen iki alt sınıfı bulunmuştur. IgA1 serumdaki IgA'nın %90'ını, IgA2 ise %10'unu oluşturur. Salgılarda ise IgA1 ve IgA2 oranı yarı yarıyadır. Dolaşımda bulunan IgA'nın %90-95 i kemik iliğinde, dalakta, lenfatik düğümde ve bir miktarda mukozal hücrelerde üretilir, hepatositler tarafından katabolize edilir. Hepatositler IgA molekülü üzerindeki glikan kalıntılarını tanırlar (25-30).

2.1.5.1.1. İMMUNOGLOBULİN A YAPISI VE GLİKOZİLASYONU

İmmunoglobulin- A molekülünün iki alt sınıfı mevcuttur. İmmünglobulin - A 1 ve IgA2 olarak sınıflandırılan bu moleküllerden IgA1, IgA2 den farklı olarak birinci ve ikinci sabit parçaları arasında menteşe bölgesine sahiptir. Yüksek

miktarda serin, prolin ve treonin aminoasitlerini içeren bu bölge N asetil galaktozamin- beta 1,3 galaktoz içeren glikanların O-bağla bağlandıkları bölgedir ve siyalik asit ile kapatılmış olabilirler. İmmünglobulin - A molekülünün menteşe bölgesinin karboksil içeriği değişkendir. Normalde dolaşımda IgA1'in menteşe bölgesinde N-asetil galaktozamin ve N-asetil galaktozamin siyalik asit nadiren görülür. Bu yapıda ki IgA1 molekülünün HSV tanılı hastaların dolaşımında daha yoğun görüldüğü saptanmıştır (28-34).



Şekil 2. IgA' nın yapısı

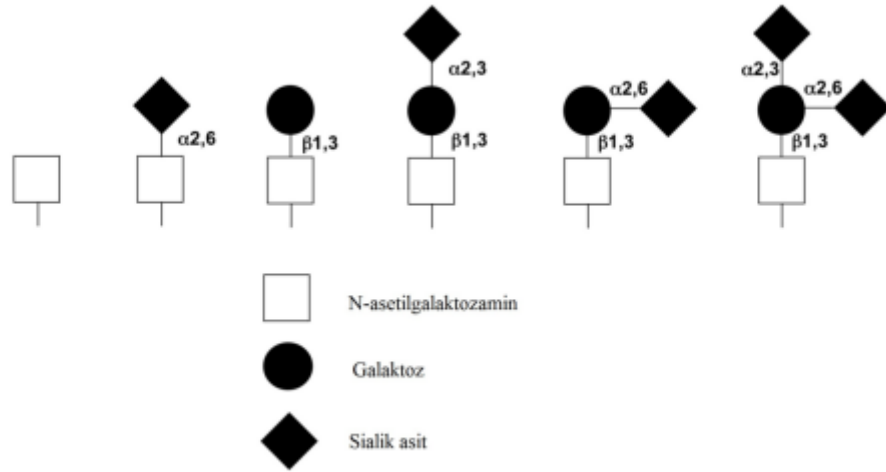
2.1.5.1.2. HENOKH –SCHÖNLEİN VASKÜLİTİ BÖBREK TUTULUMU İLE İMMUNOGLOBULİN A MOLEKÜLÜNÜN GLİKOZİLASYON BOZUKLUĞU

Glomerül içi IgA -İK birikiminin, HSV böbrek tutulumu patogeneğinde anahtar mekanizma olduğu düşünülmektedir. HSV böbrek tutulumunda ve döküntülü dönemin aktif fazında serumda yüksek düzeyde IgA-İK tespit edilmiştir. Henoch-Schönlein Vaskülitli nefritinde oluşan IgA depositinin büyük bölümü IgA1 subgrupundandır. Henoch-Schönlein Vaskülitli hastalarda IgA1

glikozilasyonunda bozukluk saptanmıştır (35-39). Anormal glikozilasyona uğramış olan IgA1, glomerüllerdeki mezenjial matrikste normal IgA1'den daha kolay depolanır. Anormal glikozillenmiş IgA1'in mezenjial hücrelerdeki Fcα reseptörleri ve transferin reseptörü ile etkileşiminin artması sellüler aktivasyon ve mediatör sentezi ile sonuçlanır (40, 41). IgA kümeleri ayrıca mezenjial hücrelerde çeşitli sitokinlerin (interlökin-6 (IL- 6), trombosit kaynaklı büyüme faktörü, interlökin-1(IL-1), tümör nekrozis faktör-α (TNFα), transforming growth faktör-β (TGF-β)), vazoaktif faktörlerin (prostaglandinler, tromboksan, lökotrienler, endotelin, platelet agrege edici faktör, nitrik oksit), kemokinlerin (monosit kemotaktik protein-1, interlökin-8) sentezine ve kompleman aktivasyonuna sebep olabilir. Bunların sonucunda enflamasyon oluşup endotel hasarı gelişir ve vaskülit oluşur. Bu nedenle pek çok araştırmacı HSV patogeneğinde bu molekülleri kontrol eden gen polimorfizmlerinin rolü üzerinde durmaktadır (42, 43).

Henoch-Schönlein Vaskülitisi nefriti mesenjial immunglobulin A1 immundepozitleri ile karakterizedir. Mezenjial hücre proliferasyonu ve extrasellüler matrix genişlemesi hafif klinik hastalıkta görülürken çocukluk çağında %10-20 oranında görülen son dönem böbrek yetmezliği tablosu ilerleyici glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozis ile birliktelik gösterir.

Dolaşımdaki ve mezenjial depositlerdeki IgA1 anormal glikozilasyon paterni gösterir (28-35,44-47). Özellikle, IgA1 menteşe bölgesi O-bağlı glikanları azalmış Galaktoz (Gal) içeriğine sahiptir. Gal yokluğunda, siyalik asidin eklenebileceği son şeker N-asetilgalaktozamindir (GalNAc) (28-35,44-47). Ayrılmış şeker parçaları ve/veya menteşe bölgesi glikopeptidleri dolaşan anti glikan antikolar tarafından algılanırlar ve immun kompleksler oluşur (28-35,44-47). Fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak, bu dolaşan immunkomplekslerden (DIK) bazıları hepatik klirensten kaçarak renal mesangiuma depolanır ve inflamatuvar cevabı başlatır (28-35,44-47).



Şekil 3. İmmünglobulin - A1 moleküllerinin O glikan türleri

2.1.6. HİSTOPATOLOJİ

Cilt biyopsi örnekleri incelendiğinde kapillerler başta olmak üzere arteriyol ve venüllerin tutularak küçük damarların etrafında polimorfonükleer lökositlerin, mononükleer hücre ve eozinofillerin bulunduğu ve eritrositlerin damar dışına çıktığı görülür. Tutulmuş olan damarların çevresinde nükleer artıklar ve şişmiş kollajen fibriller bulunur. Kapiller ve venüllerin içinde trombosit trombozları görülürken arteriyollerin içinde nadiren fibrinoid nekroz görülebilir. Henoch-Schönlein Vaskülit için tanısal görüntü, parçalanmış polimorf nüveli lökositlerin varlığı şeklinde tanımlanan lökositoklastik vaskülitir. Serum IgA seviyelerinde artış, IgA içeren immune kompleksler, damar duvarında ve böbrek mezenjiumunda IgA çökeltileri belirgindir (15, 22). Böbrek tutulumu olan hastalarda hastalığın seyri sırasında ışık mikroskopisi ile ayırt edilebilen lezyonlar değişiklik gösterir. Mezanjial hücreler ve matrikste fokal ve segmental lezyonlardan, yarım ay oluşumuna kadar değişebilen proliferatif glomerülonefrit izlenebilir. Çoğunlukla hiperselülarite, segmental skleroz, fibroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülürken interstisyel alanda da belirgin inflamasyon gözlenir. Elektron mikroskopunda ise en sık mezanjial olmak üzere subendotelyal ve subepitelyal çökeltiler gözlenir. İmmünfloresan yöntemlerle mezanjiumda IgA

ve bazen de immunoglobulin G (IgG) ve kompleman çökeltileri görülür. İmmünfloresan mikroskobunda özgün ve tanı koydurucu bulgu mezangiumda benekli (granüler) IgA çökeltisi ve bununla beraber kompleman 3 (C3), fibrinojen, properdin ve hafif zincirlerle daha nadir olarak IgG ve immunoglobulin M (IgM) çökeltileridir (1, 3-5).

2.1.7. KLİNİK BULGULAR

Henoch-Schönlein Vaskülitisi birçok organ sistemini tutan bir hastalıktır. Semptomları öncelikle deri, gastrointestinal sistem ve böbreklerde küçük damar vaskülitinin yerleşimi sonucu gelişir (1, 3-6, 15, 16, 22). Yaşa göre değişken klinik gösterebilir. İleri yaşlarda klinik daha ağır seyirli olurken, 2 yaş altında hafif seyirli olma eğilimindedir. Erişkinde renal tutulum daha sık görülür ve daha ağır seyirlidir (1, 3-6, 15). Hastalık sıklıkla 4-6 hafta kadar sürer ve vakaların yaklaşık yarısında bulgular 6 hafta içinde yineler. Literatürde nadiren 7 yıla kadar uzayan HSV olguları bildirilmiştir.

2.1.7.1. Cilt bulguları

Döküntü vakaların %100 ünde görülür ve sıklıkla ilk bulgudur. Karakteristik döküntü 2-10 mm boyutlarında yer yer gruplar halinde ciltten kabarık, mor renkte basmakla solmayan purpura şeklindedir. Lezyonlar makulopapüler başlayıp peteşi, purpura hatta geniş ekimotik alanlara dönüşebilir. Fakat bu lezyonlar trombositopeni ilişkili değildir. Döküntü 3-10 gün sürer ve birkaç günden 3-4 aya kadar olabilen aralarla belirir (48). Palpabl purpura genellikle alt bacakta görülür, daha sonra kalçalara yayılır. Deri damarlarında gelişen hasar nedeniyle lokal anjioödem de gelişebilir, bu palpabl purpuradan önce belirebilir. Ödem genellikle kalçaların üzerinde, bel altında ve doku ödeme yatkın alanlarda, göz kapaklarında, dudaklarda, skrotumda ve el-ayak sırtında görülür (48-53). Hastalığın seyri sırasında yeni döküntüler ortaya çıkabildiğinden döküntü polimorfik özellik kazanır. Henoch-

Schönlein Vaskülit döküntüsünün bir özelliği de bası ile karşılaşılan yerlerde artmış yoğunlukta döküntü gözlenmesidir. Buna 'koebner fenomeni' denilir.

2.1.7.2. Eklem bulguları

Henoch-Schönlein Vaskülitli vakaların eklem tutulumu sıklıkla akut artrit ve artralji şeklindedir ve ikinci sıklıkla görülen klinik bulgudur. Vakaların yaklaşık %80'inde görülür ve yaklaşık %25'inde ilk bulgudur. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur. Eklem tutulumu; eklem erozyonu, deformite ve hareket kısıtlılığına yol açmaz, birkaç gün ya da haftada tamamen iyileşir (3, 22).

Eklem tutulumu geçici ise de aktif hastalık süresince yeniden belirginleşebilir (1, 3-6, 15, 16).

2.1.7.3. Gastrointestinal sistem bulguları

Henoch-Schönlein Vaskülitinde gastrointestinal sistem (GİS) bulguları vakaların % 60-70'inde saptanmaktadır. En sık ağır, intermitan kolik tarzında karın ağrısı görülür ve GİS tutulumu olan olguların %80'inden fazlasında mevcuttur. Karın ağrısı yakınması sıklıkla döküntüden sonra gelişse de vakaların %15-40'ında döküntüden önce görülebilir (54-57). Henoch-Schönlein Vaskülit tanısı ancak döküntü ortaya çıktıktan sonra konulabilmektedir (58). Henoch-Schönlein Vaskülit de ağrıya sebep olan mekanizma vaskülite bağlı submukozal ve serozal kanama ve ödem olarak belirtilir. Hastaların %25-50'sinde gaitada gizli kan pozitifliği (GGK) veya belirgin kanama olmasına karşın bu vakaların %5 inde ciddi kanama ve buna bağlı transfüzyon ihtiyacı görülebilir. Sıklıkla bulantı, kusma, ishal ve daha nadir olarak hematemez görülebilir. Gastrointestinal Sistem tutulumunda yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biri de invaginasyon ve perforasyondur. İnvaginasyon vakaların %3 ünde görülür, 5-7 yaş arası sıktır ve kanamanın başladığı bölgede görülür (1, 3-6, 15). Fizik bakıda batın sağ alt kadranın boş olması ve çilek jölesi şeklinde dışkılama tipiktir. Ciddi ve

uzun süreli karın ağrısı tarifleyen tüm hastalarda akılda tutulmalıdır. Nadir görülen bir komplikasyon gastrointestinal sistemden protein kaybı ile seyreden protein kaybettiren enteropatidir. Genellikle büyük hastalarda görülmektedir (59). Diğer GİS komplikasyonları hemorajik pankreatit ve steatore, hepatosplenomegali, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksuda, safra kesesi hidropsu, psödomembranoz kolit (60), geç dönemde iskemik striktüre bağlı ince barsak daralması olarak sıralanabilir. Bunlardan invajinasyon, intestinal obstrüksiyon, barsak infarktı, nekroz ve perforasyonu, masif GİS kanaması, pankreatit, safra kesesi hidropsu HSV 'nin cerrahi müdahale gerektiren ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlarıdır.

2.1.7.4. Böbrek bulguları

Henoch-Schönlein Vaskülitinde vakalarında yaşamı tehdit eden ve morbidite yaratan en ciddi tutulum böbrek tutulumudur. Hastaların %20-100'ünde böbrek tutulumu gelişirken bu oran çocuklarda %20-50 arasındadır (61). Literatürdeki bu farkın böbrek tutulumunun farklı kriterlerle tanımlanmasından ve mikroskopik hematürideki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 2. Henoch-Schönlein Vaskülitinde böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri (62)

Hastanın 4 yaşın üzerinde olması
Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura)
Faktör XIII düzeyinin düşük olması
Hipertansiyon

Böbrek bulgularının diğer bulgulardan önce ilk bulgu olarak ortaya çıkması çok nadirdir. Klinik bulgular izole mikroskopik hematüri, proteinüri,

hipertansiyon ile daha nadir görülen nefrotik/nefritik sendrom, akut ve kronik böbrek yetmezliği şeklinde geniş bir yelpazede dağılım gösterir. Böbrek tutulumu olan vakaların yaklaşık % 20'sinde izole mikroskopik hematüri, % 45'inde hematüri ve proteinüri, % 15'inde nefrotik sendrom ve % 20'sinde ise nefritik/nefrotik sendrom görülmektedir. Bunun yanında idrar bulguları normal iken hipertansiyon gelişen olgular da bildirilmiştir (1, 3-6,15, 61). Böbrek tutulumu vakaların % 80'inde döküntü başlangıcından sonraki ilk 4 haftada ve neredeyse tamamında ilk 3 ay içerisinde gelişse de vakaların % 3'ünde döküntüden aylarca önce ve küçük bir bölümünde döküntüden yıllar sonra başlayabilir. Glomerülonefrit kliniği erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte çocuklara göre seyri daha kötüdür (63,64).

Tablo 3. Henoch–Schönlein Vaskülitinde böbrek tutulumunun Meadow'a göre sınıflandırılması (65)

Evre 1: Mikroskopik hematüri
Evre 2: Hematüri + proteinüri (< 1 gr/gün)
Evre 3: Akut nefritik sendrom + proteinüri (< 1 gr/gün)
Evre 4: Nefrotik Sendrom + makroskopik hematüri
Evre 5: Akut Nefritik Sendrom + Nefrotik Sendrom

Henoch-Schönlein Vaskülitinde böbrek tutulumunun özgün bulgusu mikroskopik hematüridir ve böbrek tutulumu olan vakaların tamamında görülür. Makroskopik hematüri görülme sıklığı ise yaklaşık % 40'tır. Hematüri geçici, kalıcı ya da tekrarlayıcı tarzda olabilir. Hematüri, purpura nökslerine eşlik edebilir veya böbrek dışı bulgular ortadan kalktıktan uzun bir süre sonra, çoğunlukla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilir. Genellikle hematüriye farklı düzeylerde proteinüri de eşlik eder ancak nefrotik düzeyde proteinüri seyrek olur. Glomerüler filtrasyon hızında azalma, azotemi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Son dönem

böbrek yetmezliği (SDBY) genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 3 yıl içerisinde gelişmektedir ancak 15 yıl sonrasına kadar uzayan olgular da bildirilmiştir. Böbrek tutulumunun şiddeti ile böbrek dışı bulguların şiddeti arasında ilişki olup olmadığı tartışmalıdır (3, 15, 22). Kalıcı böbrek tutulumu tüm HSV vakalarının % 1-6'sında, son dönem böbrek yetmezliği ise % 1'in altında olguda görülür. Henoch-Schönlein Vaskülitinin sıklığı göz önüne bulundurulursa çocuklarda kresent oluşumu ile giden glomerulonefritlerin en sık nedenlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kresent oluşumu ile giden glomerulonefritler içerisinde yaklaşık %30 ile HSV en büyük grubu oluşturur.

Tablo 4. Henoch – Schönlein Vaskülitinde böbrek tutulumunda böbrek biyopsisi endikasyonları (66)

>20 mg/m2/sa proteinüri + hematüri
<20 mg/m2/sa proteinüri + tekrarlayan makroskopik hematüri
İlk başvuru anında akut böbrek hasarlanması veya nefrotik sendrom
Böbrek fonksiyonları normalken 4 hafta devam eden nefrotik sendrom
Nefrotik sınırdaki proteinürinin 4 hafta devam etmesi (idrarda protein/kreatinin >250 mg/mmol)
Üç aydan daha fazla devam eden proteinüri (idrarda protein/kreatinin >100 mg/mmol)

Klinisyenlerin böbrek tutulumu olan çocukların tedavisi hakkında karar vermede yaşadıkları zorluklardan birisi klinik bulgular ile böbrek tutulum şiddetinin tam olarak belirlenememesidir. Henoch-Schönlein Vaskülitinde en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan iyileşebilmektedir. Bu nedenle tedavi seçiminde histopatolojik değerlendirme yol gösterici olmaktadır.

2.1.7.5. Diğer sistem bulguları

Skrotal damarlarda gelişen iltihabi reaksiyon sonucu testisler, spermatik kordon, epididim ve skrotum duvarı tutulabilir. Akut skrotal şişlik vakaların % 2-35'inde görülür ve testis torsiyonundan ayırt edilmesi zordur. Gerçek torsiyon ise çok nadir olarak görülür. Ayırıcı tanı için teknesyum 99m ile radionüklid inceleme veya ultrason gerekir. Henoch-Schönlein Vaskülitine bağlı diğer nadir genitoüriner komplikasyonlar hidronefroz, üreterde kalsifikasyon, mesane duvarında hematoma ve üretrit şeklinde sayılabilir (1, 3-6,15). Hastalığın seyrinde hemoptizi ile birlikte pulmoner kanama, şiddetli ağrının eşlik ettiği kas içi kanamalar ve faktör 8, vitamin K eksiklikleri ile yaygın koagulopati gözlemlenebilir. Çok nadiren vaskülit ve kanama diatezi sonucu merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu gözlemlenebilir. Ayrıca böbrek tutulumu sonucu gelişen hipertansiyon ve elektrolit düzensizlikleri de MSS bulgularına yol açabilir. Daha nadir olarak periferik nöropatiye rastlanabilir (1, 3-6,15).

2.1.8. Laboratuvar bulguları

Henoch-Schönlein Vaskülitinin tanı koydurucu özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalığın diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedavinin planlanması için laboratuvar bulguları yardımcıdır. Hastalığın tanımı gereği purpuranın trombositopenik olmadığı gösterilmelidir. Serum IgA değeri bakılabilir ve cilt biyopsisi yapılabilir (67, 68). Gastrointestinal sistem tutulumu olmasa bile gaitada gizli kan taraması yapılmalıdır. Hastalığın klinik seyrinin öngörülmesinde en güvenilir klinik göstergenin, proteinürinin şiddeti ve süresi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle aralıklı tam idrar bakışı değerlendirmesi önemlidir. Başlangıç idrar bulguları normal bile olsa aylık idrar kontrolleri 3 ay boyunca değerlendirilmelidir. Eğer proteinüri mevcutsa mutlaka 24 saatlik idrarla değerlendirilmeli, 24 saatlik idrar toplayamayan çocuklarda spot idrar protein/kreatinin oranına bakılmalı ve ayrıca serum albumin düzeyi

değerlendirilmelidir. Hemogramda lökosit yüksekliği görülebilir. Akut GİS kanamasına bağlı olarak anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı değişken olmakla birlikte inflamasyona bağlı sıklıkla yükselmiştir. 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 (1, 3-6,15). Fibrin stabilizan faktör (F XIII) HSV' nde 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 (60). Serum üre ve kreatinin değerleri genellikle normal olup nefritli çocuklarda yükselebilir. Serum protein ve kolesterol değerlerinde nefrotik sendromdakine benzer değişiklikler görülebilir (69). Henoch-Schönlein Vaskülitli çocukların üçte birinde antistreptolizin O (ASO) ve anti deoksiribonükleaz B titreleri yüksek bulunmuştur. Fakat titreler sağlıklı kontrol grubundan yüksek değildir (51). Serum IgG, IgM ve immunoglobulin D (IgD) değerleri normaldir. Özellikle başlangıçta, çocukların önemli bir kısmında serum IgA artmıştır (25). Hastalığın akut döneminde IgA taşıyan lenfosit sayısı da artmıştır ve böbrek tutulumu olanlarda bir yıla kadar yüksek kalabilir (26). Böbrek tutulumundan bağımsız olarak IgA immün kompleksleri yüksek bulunur. IgA immün kompleksleri komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Serum C3, C4 düzeyleri normaldir (68). İmmunglobulin-D ve IgM romatoid faktörleri negatif olmasına rağmen IgA romatoid faktör yaklaşık %50 hastada pozitifdir, ancak hastalık aktivitesi veya prognozu ile korelasyon göstermez (68). Anti nükleer antikor (ANA) ve anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) negatif saptanmaktadır (70). Antikardiolipin ve antifosfolipit antikorlar pozitif bulunabilir ve bunun intravasküler koagülasyona etkisi olabilir (70). Von Willebrand faktör endotelde sentezlenip salgılanır ve HSV' li hastalarda endotel hasarına bağlı olarak serum düzeyi artar. Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (71). Trombomodülinin de

endotel hasarına bağılı olarak düzeyi artmaktadır (72). Henoch-Schönlein Vaskülitli hastaların çoğunda prostasiklin aktivitesinin azaldığı ve bir kısım hastada inhibitör aktivite geliştiğı görülmüştür. Pek çok hastada plazma prostasiklin metabolitleri azalmış ancak serum tromboksan A2 metabolitlerinde anlamlı değışiklik görülmemiştir. Henoch-Schönlein Vaskülit ve IgA nefropatisinin patogeneğinde azalmış prostasiklin sentezinin de rolü olduğı düşünölmektedir (73).

2.1.9. Tanı

Tipik deri bulguları ile başvuran olgularda tanı koymada zorluk olmasa da vakaların % 15-35'inde ilk bulgu GİS ya da eklem bulgusu olabildiğinden tanı koymak zorlaşmaktadır. Bu durumda palpabl purpura sıklıkla GİS ya da eklem tutulumundan yaklaşık 7 gün sonra gelişmektedir. Hastalığın kesin tanısı histopatolojik olarak konulur ve cilt lezyonlarında lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi zorunludur.

Tablo 5. Amerikan Romatoloji Koleji 1990 tanı ölçütleri (74)

Trombositopeni olmadan görölen, yüzeyden hafifçe kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu
İlk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması
Yemekle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemisi bulgularının olması
Arteriol ve venöl duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanması

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ilk olarak 1990 yılında HSV tanı ölçütlerini yayınlamıştır (Tablo 5). Yukarıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması ile HSV tanısı konmaktadır (duyarlılık %87,1, özgüllük %87,7).

Tablo 6. EULAR/PRES/PRINTO HSV tanı kriterleri 2008 (2)

Kriter	Açıklama	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	
Purpura (ana kriter)	Özellikle bacaklarda olan ve trombositopeni ile ilişkisiz purpura (sıklıkla palpabl) ya da peteşi	89	86	87.5
Karın ağrısı	Akut ortaya çıkan yaygın kolik tarzı karın ağrısı invaginasyon ya da gastrointestinal kanama	61	64	62.2
Histopatoloji	IgA depositlerinin baskın olduğu lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit	93	89	91.1
Artrit ya da artralji	Akut eklem şişliği ya da ağrısı ile birlikte hareket kısıtlılığı şeklinde tanımlanan artrit	78	42	59.9
	Şişlik ya da hareket kısıtlılığı olmadan eklem ağrısı şeklinde tanımlanan artralji			
Böbrek tutulumu	Proteinüri >0.3 gr/24 sa ya da sabah ilk idrarında spot albümin/kreatinin oranı >30 mmol/gr	33	70	51.4
	Hematüri ya da büyük byütmede her alanda >5 eritrosit görülmesi ya da dipstick ile 2 ve üzeri pozitif eritrosit			
HSV EULAR/PINTO/PRES Ankara sınıflaması 2008	Purpura ya da peteşi	100	87	93.5
	Karın ağrısı			
	Histopatoloji			
	Artrit ya da artralji			
	Böbrek tutulumu			

European League against Rheumatism/ Paediatric Rheumatology European Society/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (EULAR/PRES/PRINTO) ‘nun 2008 yılında güncellediği yeni HSV tanı kriterlerine göre alt ekstremitelerde trombositopeni ile ilişkisiz yaygın palpabl purpura ya da peteşi varlığı mutlak kriter olarak belirlenmiş,

diğer 4 kriterden birinin sağlanması durumunda HSV tanısı konabileceği belirtilmiştir (Tablo 6) (9).

2.1.10. Ayırıcı tanı

HSV döküntüsü hemorajik diyatez veya sepsis ile karışabilmektedir. Trombosit sayısı, pıhtılaşma testleri ve iyi klinik değerlendirme ile bu tanılar ekarte edilebilir. Ayrıca çocuk istismarı ve ilaç reaksiyonları da döküntünün ayırıcı tanısında düşünülebilir. Döküntü olmaksızın gelişen gastrointestinal sistem tutulumu akut batın ve invaginasyonla karışabilir, çocukluk çağında akut batın şüpheli olgularda HSV göz önünde bulundurulmalıdır. Şüpheli vakalarda ayakta direkt batın grafisi, batın ultrasonografisi ve baryumlu lavman yardımcı olabilir. Böbrek bulguları diğer glomerülonefritlerle karışabilir. Yine çocukluk çağında glomerülonefrit düşünülen hastalarda HSV akılda tutularak diğer sistem bulguları araştırılmalıdır. Eklem tutulumu akut romatizmal ateş, poliarteritis nodoza, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus ile karışabilir (1, 3-5).

2.1.11. Tedavi

Henoch-Schönlein Vaskülitinde böbrek dışı bulgular için uygun semptomatik tedaviler başlanmalıdır. Henoch-Schönlein Vaskülitisi genellikle kendi kendine sınırlanan ve destek dışında özel tedavi gerektirmeyen bir tablodur. Eklem ağrıları genellikle nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) ağrı kesiciler ile kontrol altına alınır. Fakat NSAİ ilaçlar ile tedavi aktif GİS kanamalı hastalarda sakıncalıdır. Hipertansiyon, varlığında uygun antihipertansiflerle tedavi edilmelidir. Ciddi GİS komplikasyonlarında cerrahi müdahale gerekebilir. Ağır cilt tutulumu olan, karın ağrısı olan hastalarda oral kortikosteroid tedavisine dramatik bir şekilde yanıt alınır. Kortikosteroid tedavisi artrit ve karın ağrısının gerilemesini sağlamasına rağmen hastalık süresini kısaltmaz ve yinelemeleri önleyemez. Kanama olmadan sadece karın ağrısı için steroid başlanması daha ağır komplikasyonları

gizleyeceğinden sakıncalı olarak değerlendirilir. Cerrahi girişim gerektiren olgular dışında GİS bulguları tedavisiz gerilemektedir. Erken dönemde tedaviye başlanmış olması bulguların gelişmesini önlemez. Henoch-Schönlein Vaskülit nefritinde tedavi protokolleri küçük serilere dayanmaktadır ve hiçbirinin üzerinde yaygın bir uzlaşma sağlanamamıştır. Yeni bulgular yüksek doz intravenöz pulse metilprednisolonun, azotioprin veya siklofosfamidle kombine edilmesinin ağır nefritli hastalarda yarar sağlayabileceğini göstermektedir. Ağır nefritli olgularda plazmaferez, Faktör XIII konsantresi ve ürokinaz ile yapılan denemeler de mevcuttur. Dapson tedavisinin HSV bulgularının geriletilmesinde faydalı olabileceği de bildirilmektedir (3-5, 15).

2.1.12. Henoch-Schönlein Vaskülit ve Ailevi Akdeniz Ateşi Birlikteliği

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) tekrarlayan ateş yüksekliği ve seröz membranların inflamasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Görülme sıklığı toplumda %1 olarak belirtilmektedir. Otozomal resesif geçişlidir. Hastalığın kliniğinden 16. Kromozomun kısa kolunda lokalize FMF (MEFV) genindeki mutasyonlar sorumludur. Ailevi Akdeniz ateşi atakları sıklıkla 10 yaşın altında başlar. Yetmiş iki saati bulan 38°C'nin üzerinde ateş yüksekliği ile birlikte artrit ve/veya karın ağrısı atakların özelliğidir. Karın ağrısı sıklıkla akut apandisit ile karışabilir. Artrit sıklıkla alt ekstremitelerdeki büyük eklemleri tutmaktadır. Erizipel benzeri döküntüler alt ekstremitelerin ön yüzünde veya ayakların arka yüzünde görülebilmektedir.

Ailesel Akdeniz ateşi tanımlı hastalarda özellikle HSV ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi hastalıkların sıklığında artış olduğu düşünülmektedir. Literatürde bölgesel farklılıklar olmakla birlikte FMF ve HSV birlikteliği ile ilgili %37 lere varan oranlar verilmektedir. Henoch-Schönlein Vaskülit, FMF'in ilk klinik bulgusu olabilmektedir. İzlemde FMF 'in klasik bulguları gelişmektedir (1, 75, 76).

2.1.13. Prognoz

Henoch-Schönlein Vaskülitli çocukların 1/3'ünde, özellikle ilk 3 ay içerisinde hastalık tekrarlayabilir. Bununla birlikte çoğunlukla 10 gün içerisinde hastalık bulguları gerilemekte, bazen 4–6 hafta kadar sürebilmektedir (51, 57, 73, 77, 78). Yalnızca cilt ve eklem tutulumu olan hastalarda prognoz mükemmeldir ve eklem bulguları sekelsiz iyileşmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumu sırasında invajinasyon gelişen olgularda postoperatif mortalite %20 civarındadır. Böbrek tutulumu çoğunlukla geçicidir. Buna karşın hastalığın uzun dönem prognozu böbrek tutulumu ile ilişkilidir. Bu nedenle nefrit gelişebilecek hastaların önceden belirlenmesi tedavi ve izlem açısından önemlidir (65, 79). Henoch-Schönlein Vaskülitli nefritinde % 2-13 oranında böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (57). Böbrek tutulumu olan HSV'li çocukların % 1'inden azında son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (57). Bazı yayınlarda ise hastaların % 10- 25'inde kötü prognozlu seyrettiği bildirilmektedir (57, 65, 79).

2.2. NÖROMİNİDAZ 1 GENİ

2.2.1. NÖROMİNİDAZ 1 (NEU1) GENİ VE FONKSİYONU

Nörominidaz 1 geni sitogenetik olarak kromozom 6'nın kısa kolunda 21.3 pozisyonunda yer alır. Moleküler lokasyonu baz çifti kromozom 6 da 31,859,052 - 31,862,932 dir (80).

Bu gen tarafından kodlanan protein glikoprotein ya da glikolipid gibi substratlardan terminal siyalik asit rezidülerini koparan bir lizozomal enzimdir. Bu enzimin kaybı, siyalize glikopeptit ve oligosakkaritlerin intrasellüler ilerleyici birikimine sebep olur. İnsan lizozomal siyalidazı NEU1, karboksipeptidaz koruyucu protein/katepsin A (PPCA) ve lizozomal bir kompleks olan beta –galaktosidaz ile birleşiktir ve ayrışması siyalidaz inaktivasyonuna neden olur. NEU1 immun cevabın hücrel sinyalizasyonunda görev alır. Aktive T lenfositlerdeki siyalidaz aktivitesi

spesifik hücre yüzeyinde bulunan glikokonjugatların hiposiyalizasyonuna sağlayarak interferon gama üretimine neden olur (7). İnsan T hücrelerinde NEU1 ve 3 mRNAları T hücre reseptör uyarısı ile etkinleştirilir ve bu siyalidazların up regülasyonu interleokin-2 (IL-2) ve 13'üde içeren sitokinlerin salınmasını sağlayarak immun düzenlemede önemli rol oynar (8). Forbol 12-miristat 13-asetat (PMA) tarafından uyarılan monosit farklılaşmasında, NEU1 up regule edilir ve PPCA ile birlikte daha sonra plazma membranına bağlanan MHCII pozitif vezikülleri hedefler (9). PPCA eksikliği ya da NEU1 ve PPCA birlikte eksikliği olan fare hücre modelleri kullanılarak NEU1 in hücre yüzey reseptörü desiyalizasyonu ile makrofaj ve dendritik hücre fagositozunu düzenlediği görülmüştür (10). Hücre yüzeyinde bulunan NEU1 immunglobulinlerin Fc reseptörü gibi pek çok reseptörün siyalizasyonu ve fosforilasyonunu etkileyerek immun hücrelerde fagositozu etkinleştirir (8-13). Bu gendeki mutasyonlar siyalidozis tip 1(kiraz kırmızısı leke, miyoklonus sendromu ya da normosomatik tip, geç başlangıçlı olan) ve tip 2 (dismorfik tip, erken başlangıçlı ve daha ciddi) lizozomal depo hastalıklarına neden olabilir (80,81).

2.2.2. NÖROMİNİDAZ 1 GENİ NÜKLEOTİD DİZİSİ

```
1  ATG ACT GGG GAG CGA CCC AGC ACG GCG CTC CCG GAC AGA CGC TGG 15
   Met Thr Gly Glu Arg Pro Ser Thr Ala Leu Pro Asp Arg Arg Trp
16  GGG CCG CGG ATT CTG GGC TTC TGG GGA GGC TGT AGG GTT TGG GTG 30
   Gly Pro Arg Ile Leu Gly Phe Trp Gly Gly Cys Arg Val Trp Val
31  TTT GCC GCG ATC TTC CTG CTG CTG TCT CTG GCA GCC TCC TGG TCC 45
   Phe Ala Ala Ile Phe Leu Leu Leu Ser Leu Ala Ala Ser Trp Ser
46  AAG GCT GAG AAC GAC TTC GGT CTG GTG CAG CCG CTG GTG ACC ATG 60
   Lys Ala Glu Asn Asp Phe Gly Leu Val Gln Pro Leu Val Thr Met
61  GAG CAA CTG CTG TGG GTG AGC GGG AGA CAG ATC GGC TCA GTG GAC 75
   Glu Gln Leu Leu Trp Val Ser Gly Arg Gln Ile Gly Ser Val Asp
76  ACC TTC CGC ATC CCG CTC ATC ACA GCC ACT CCG CGG GGC ACT CTT 90
   Thr Phe Arg Ile Pro Leu Ile Thr Ala Thr Pro Arg Gly Thr Leu
```

91 CTC GCC TTT GCT GAG GCG AGG AAA ATG TCC TCA TCC GAT GAG GGG 105
 Leu Ala Phe Ala Glu Ala Arg Lys Met Ser Ser Ser Asp Glu Gly
 106 GCC AAG TTC ATC GCC CTG CGG AGG TCC ATG GAC CAG GGC AGC ACA 120
 Ala Lys Phe Ile Ala Leu Arg Arg Ser Met Asp Gln Gly Ser Thr
 121 TGG TCT CCT ACA GCG TTC ATT GTC AAT GAT GGG GAT GTC CCC GAT 135
 Trp Ser Pro Thr Ala Phe Ile Val Asn Asp Gly Asp Val Pro Asp
 136 GGG CTG AAC CTT GGG GCA GTA GTG AGC GAT GTT GAG ACA GGA GTA 150
 Gly Leu Asn Leu Gly Ala Val Val Ser Asp Val Glu Thr Gly Val
 151 GTA TTT CTT TTC TAC TCC CTT TGT GCT CAC AAG GCC GGC TGC CAG 165
 Val Phe Leu Phe Tyr Ser Leu Cys Ala His Lys Ala Gly Cys Gln
 166 GTG GCC TCT ACC ATG TTG GTA TGG AGC AAG GAT GAT GGT GTT TCC 180
 Val Ala Ser Thr Met Leu Val Trp Ser Lys Asp Asp Gly Val Ser
 181 TGG AGC ACA CCC CGG AAT CTC TCC CTG GAT ATT GGC ACT GAA GTG 195
 Trp Ser Thr Pro Arg Asn Leu Ser Leu Asp Ile Gly Thr Glu Val
 196 TTT GCC CCT GGA CCG GGC TCT GGT ATT CAG AAA CAG CGG GAG CCA 210
 Phe Ala Pro Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gln Lys Gln Arg Glu Pro
 211 CGG AAG GGC CGC CTC ATC GTG TGT GGC CAT GGG ACG CTG GAG CGG 225
 Arg Lys Gly Arg Leu Ile Val Cys Gly His Gly Thr Leu Glu Arg
 226 GAC GGA GTC TTC TGT CTC CTC AGC GAT GAT CAT GGT GCC TCC TGG 240
 Asp Gly Val Phe Cys Leu Leu Ser Asp Asp His Gly Ala Ser Trp
 241 CGC TAC GGA AGT GGG GTC AGC GGC ATC CCC TAC GGT CAG CCC AAG 255
 Arg Tyr Gly Ser Gly Val Ser Gly Ile Pro Tyr Gly Gln Pro Lys
 256 CAG GAA AAT GAT TTC AAT CCT GAT GAA TGC CAG CCC TAT GAG CTC 270
 Gln Glu Asn Asp Phe Asn Pro Asp Glu Cys Gln Pro Tyr Glu Leu
 271 CCA GAT GGC TCA GTC GTC ATC AAT GCC CGA AAC CAG AAC AAC TAC 285
 Pro Asp Gly Ser Val Val Ile Asn Ala Arg Asn Gln Asn Asn Tyr
 286 CAC TGC CAC TGC CGA ATT GTC CTC CGC AGC TAT GAT GCC TGT GAT 300
 His Cys His Cys Arg Ile Val Leu Arg Ser Tyr Asp Ala Cys Asp
 301 ACA CTA AGG CCC CGT GAT GTG ACC TTC GAC CCT GAG CTC GTG GAC 315
 Thr Leu Arg Pro Arg Asp Val Thr Phe Asp Pro Glu Leu Val Asp
 316 CCT GTG GTA GCT GCA GGA GCT GTA GTC ACC AGC TCC GGC ATT GTC 330
 Pro Val Val Ala Ala Gly Ala Val Val Thr Ser Ser Gly Ile Val
 331 TTC TTC TCC AAC CCA GCA CAT CCA GAG TTC CGA GTG AAC CTG ACC 345
 Phe Phe Ser Asn Pro Ala His Pro Glu Phe Arg Val Asn Leu Thr

346 CTG CGA TGG AGC TTC AGC AAT GGT ACC TCA TGG CGG AAA GAG ACA 360
Leu Arg Trp Ser Phe Ser Asn Gly Thr Ser Trp Arg Lys Glu Thr

361 GTC CAG CTA TGG CCA GGC CCC AGT GGC TAT TCA TCC CTG GCA ACC 375
Val Gln Leu Trp Pro Gly Pro Ser Gly Tyr Ser Ser Leu Ala Thr

376 CTG GAG GGC AGC ATG GAT GGA GAG GAG CAG GCC CCC CAG CTC TAC 390
Leu Glu Gly Ser Met Asp Gly Glu Glu Gln Ala Pro Gln Leu Tyr

391 GTC CTG TAT GAG AAA GGC CGG AAC CAC TAC ACA GAG AGC ATC TCC 405
Val Leu Tyr Glu Lys Gly Arg Asn His Tyr Thr Glu Ser Ile Ser

406 GTG GCC AAA ATC AGT GTC TAT GGG ACA CTC TGA
Val Ala Lys Ile Ser Val Tyr Gly Thr Leu Ter



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu; Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bölümüne başvuran ya da takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 87 HSV böbrek tutulumu tanılı hasta, hasta grubunu oluşturmuştur.

Henoch-Schönlein Vaskülitli öyküsü olmayan, Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine anemi vb. ön tanılarla başvurmuş, kronik hastalığı olmayan 50 çocuk, kontrol grubunu oluşturmuştur.

Henoch-Schönlein Vaskülitli Hastaların Araştırmaya Alınma Kriterleri; Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bölümünde izlenen veya yeni başvuran HSV böbrek tutulumu klinik tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Henoch-Schönlein Vaskülitli Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

- Tıbbi olarak kanıtlanmış başka hastalığı bulunanlar,
- Cilt biyopsisi olmayanlar
- Tıbbi verileri yetersiz olanlar
- 18 yaşından büyük olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri;

- Çalışmaya uyum sağlayamama,
- Çalışma devam ederken tıbbi kanıtlı başka bir hastalığının bulunması olarak belirlenmiştir.

Kan Örneklerinin Toplanması ;

Henoch-Schönlein Vaskülitisi tanısı ile çalışmaya alınan 87 hastadan böbrek tutulumu olan ve gen çalışmasına katılmayı kabul eden 50 hastadan ve kontrol grubundan DNA elde etmek ve gen mutasyon analizi yapmak için EDTA'lı tüpler içerisine 2 cc kan örneği alınmıştır. Kanın alındığı tüplerde bulunan EDTA, DNA stabilizasyonunu sağlamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, tanı yaşı, başvuru semptomu, özgeçmiş, tanı mevsimi, tanı ayı, akrabalık, özgeçmiş, daha önce almakta olduğu tedaviler, yakın dönemde geçirilen enfeksiyon öyküsü, bağ dokusu hastalıkları açısından aile öyküsü, ailenin sosyoekonomik durumu (<1500tl düşük, 1500-2500 tl orta, >2500 tl yüksek gelir düzeyi), anne-baba eğitim durumu, boy, kilo, tanı anında hipertansiyon, izlemde hipertansiyon, böbrek tutulumunun gelişme zamanı, gastrointestinal sistem tutulumunun gerçekleşme zamanı, laboratuvar bulguları; tam kan sayımı, formül lökosit, CRP, sedimentasyon, üre, kreatinin, AST, ALT, tam idrar bakısı, spot idrar protein/kreatinin, gaitada gizli kan, koagülasyon, C3, C4, ASO, ANA, ANCA, anti DNA, IgA, IgG, IgM, 24 saatlik idrarda protein, FMF mutasyon analizi, Ultrason bulguları, cilt biyopsisi sonucu ve varsa böbrek biyopsisi sonucu, tanı sonrası tedavi durumu retrospektif olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek tutulumu Meadow klinik sınıflaması kullanılarak yapılmıştır. Böbrek tutulumu olan ve böbrek biyopsi endikasyonu olan hastaların biyopsi örnekleri ISKDC'ye göre değerlendirilmiştir.

3.1. NÖROMİNİDAZ 1 DNA ANALİZİ

3.1.1.DNA İzolasyon

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 1ml periferik kandan 200µl alınarak genomik DNA elde edildi. Bu yöntem için Invitrogen Purelink Genomic Blood DNA Purification DNA izolasyon mini kiti kullanıldı. DNA eldesi işlemleri kit prospektüsüne göre yapıldı. Genomik DNA eldesinin aşamalarında kullanılan solüsyonların amaçları şu şekildedir:

Hücre lizis solüsyonu ile hücre zarının uzaklaştırılıp hücre içeriklerinin açığa çıkmasını, proteinaz K ile tüm hücresel ve nükleer histon proteinlerin ve RNA'nın uzaklaştırılmasını sağlar. Alkolle DNA'nın membranda presipitasyon basamağı ile yıkaması gerçekleştirilir. Membrana bağlama basamakları sonucunda alkol, protein ve membran lipid kontaminasyonlarından uzaklaştırılmış halde en son uygulanan elüsyon basamağında DNA'nın saf olarak eldesi sağlanır. Elüsyon tampon çözeltisi ile membrana bağlı kalan nükleik asidin %85-100'ü elde edilir.

Invitrogen Purelink Genomic Blood DNA Purification (K1820-01) DNA izolasyonmini Kit prosedürü:

Hazırlama;

- Su banyosu 550C'ye ayarlanır.
- Her hasta için 1,5 ml'lik ependorf, spin ve kolon tüpler hazırlanır.
- Etil alkol saf olması için yeni olarak hazırlanır. (%95>)

Prosedür

- Steril bir ependorf tüpüne 200µl donmuş ya da taze kan örneği konur.
- Üzerine 20 µl Proteinaz-K eklenir.
- 20 µl Rnase A ekleyin ve vortekslenir, oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilir.
- 200 µl Genomik/Lysis tamponundan eklenir ve homojen olana kadar vortekslenir.

- Protein sindirimini hızlandırmak için 550C'de 10 dk. su banyosunda inkübe edilir.
- 200 µl %96-100'lük etil alkol eklenir, 5 saniye kadar vortekslenir.
- Ependorftaki lizattan toplama tüplerine ~640 µl eklenir.
- 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edin. Kolonları atılır ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 500 µl Wash Buffer 1 ilave edilir.
- 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edin. Kolonları atılır ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 500 µl Wash Buffer 2 ilave edilir.
- 3 dakika maksimum hızda santrifüj edilir. Kolonları atın ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 25-200 µl (ort. 100 µl) Elution Buffer eklenir, 1-2 dakika oda ısısında bekletilir.
- Maksimum hızda 1 dakika santrifüj edilir.
- Elde edilen DNA toplama tüpünde birikmiştir, burdan mikropipetle ependorfa aktarılarak +4C0'de ya da -200C"de saklanılarak, gerekirse dilüe edilerek kullanılır.

3.1.2. DNA'nın kontrolü

2 µl (100 ng) DNA çözeltisi %1'lik agaroz jelde elektroforez işlemine tabi tutuldu. DNA saflığının ölçülmesi için, NanoDrop Spektrofotometre cihazında 260/280 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Kontrolü tamamlanan DNA molekülleri, DNA sekans analizine başlamak üzere +40C'de saklandı.

3.1.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

NEU1geni için her bir ekzona özgül olan oligonükleotid primerler ile PCR toplamda 25 µl olacak şekilde amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi için içerisinde; 1µl genomic DNA, Gene Amp Gold Buffer (15 mmol/l Tris-HCl, pH 8.0, 50 mmol/lKCl), 2.5 mmol MgCl₂ hazırlandı her birinden 50 µmol/l

dGTP, dATP, dTTP ve dCTP, 5 pmol forward ve reverse primer ve 1.0U Ampli Taq Gold polimeraz eklendi.

PCR reaksiyonu 1 ul (100 ng) genomik DNA, Enhancer Buffer (20 mM Tris (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂) 2.5 uL, d NTP mix karışımı 0.5 uL (0.2 mM), forward primer 1 uL (10 pmol/ul), reverse primer 1 ul (10 pmol/ul) (Invitrogen) , 1.0 U PlatinumTaq DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA), deiyonize su ile 25 uL total volüme tamamlanmıştır. MyGene Gradient Thermal Cycler cihazında gradient programında PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

3.1.4. DNA Dizileme

PCR'ı başarılı olan hastaların ürünleri ABI 3130XL Genetic Analyser otomatik DNA dizileme cihazına konuldu ve piklere göre nükleotid dizileri okundu.

Otomatik DNA dizi analiz cihazları basit olarak, sabit bilgisayarda yüklü programlar ile bu programların yönettiği elektroforez sistemini içerir. Elektroforetik ünitelerde bulunan lazer ışık kaynağı ile monokromatik bir ışık oluşturulur. Söz konusu DNA' nın bulunduğu jelmatriks bu monokromatik ışık ile taranır. Elektroforez süresince DNA' ya bağlanan floresan boya ışık ile taranan bölgeye geldiğinde uyarılır. Uyarılan boya kendi için karakteristik olan dalga boyunda ışığı geri yansıtır. Yansıyan bu ışık demeti bir detektör tarafından kaydedilir. Kaydedilen veriler bilgisayar programları ile değerlendirilir ve sonuçlar grafiksel olarak bilgisayar ekranına aktararak değerlendirilir.

DNA dizileme sonucunda nükleotid değişimleri, National Institute of Health'in web sayfasındaki (www.ncbi.nih.gov) genbank ve protein database referans dizileri ile karşılaştırılmıştır.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak sunuldu. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. 2x2'den fazla gözlerde bonferroni düzeltmesi ve post-hoc analizler uygulandı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim dalında Henoch-Schönlein Vaskülitisi tanısı ile izlenen toplam 87 hasta çalışmaya dahiledildi. Hastaların 43'ü erkek (%49,4) ve 44'ü kız hasta (%50,6) grubunu oluşturmaktadır. Çalışmaya dahiledilen hastaların 61'inin (%70,1) böbrek tutulumu mevcuttu. Çalışmaya dahiledilen ve böbrek tutulumu olan 61 hastanın içinden 50 çocuk NEU1 gen çalışması için rastgele belirlendi. Bu gruptaki çocukların %50'si erkek (n=25), %50'si (n=25) kızdı. Kontrol grubu olarak 2014-2016 yılları arasında herhangi bir sebeple Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde muayene olmuş, kronik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri hasta grubu ile benzer özellikteki 50 çocuk çalışmaya dahiledildi. Kontrol grubunda değerlendirilen çocukların %40'ı erkek (n=20), %60'ı (n=30) kızdı ($P=0,486$ ki kare testi). Gruplar arasında cinsiyetlere ve yaşa göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,232$ ve $p=0,201$) (tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete ve yaşa göre grupların dağılımı

		Grup				P
		Hasta		Kontrol		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	43	(49,4)	30	(60,0)	0,232
	Kız	44	(50,6)	20	(40,0)	
Yaş (ortalama ± ss)		10,21 (± 3,95)		11,24 (± 4,16)		0,201

Tablo 8.Demografik veriler

		n	%
Tanı Mevsimi	İlkbahar	17	(19,5)
	Yaz	19	(21,8)
	Sonbahar	27	(31,0)
	Kış	24	(27,6)
Enfeksiyon/ Aşı	Yok	68	(78,2)
	Var	19	(21,8)
Aile Öyküsü (Bağ dokusu hastalığı)	Akrabalarda Bağ Dokusu Hastalığı Yok	82	(94,3)
	1. Derece Akrabada Var	2	(2,3)
	2. Derece Akrabada Var	1	(1,1)
	3. Derece Akrabada Var	2	(2,3)
Tanı Öncesi Tedavi	Yok	79	(90,8)
	Var	8	(9,2)
Ailenin Sosyo Ekonomik Durum	Düşük	28	(32,2)
	Orta	30	(34,5)
	İyi	11	(12,6)
	Yüksek	18	(20,7)
Ebeveynlerin Eğitim Durumu	İlköğretim	43	(49,4)
	Ortaöğretim	31	(35,6)
	Yükseköğretim	13	(14,9)

Hastaların tanıları en sık %31 ile sonbahar mevsiminde konurken, ikinci olarak %27,6 ile kış mevsiminde tanı konmuştur. Hastaların %21,8'i son iki haftada ÜSYE geçirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %94,3'ünde bağ dokusu hastalığı açısından aile öyküsü saptanmadı. Ayrıca %9,2'si tanı öncesi tedavi almıştır (Tablo 8). Hastaların diğer demografik verilerinin

(ailenin sosyo-ekonomik durumu ve ebeveynlerin eğitim durumu) dağılımı
tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların klinik bulguları

		N	%
Karın Ağrısı	Yok	51	(58,6)
	Var	36	(41,4)
Döküntü	Yok	4	(4,6)
	Var	83	(95,4)
Ödem	Yok	85	(97,7)
	Var	2	(2,3)
Artrit/Artralji	Yok	60	(69,0)
	Var	27	(31,0)
Tanı Anında Hipertansiyon	Yok	81	(93,1)
	Var	6	(6,9)
İzlemde Hipertansiyon	Yok	68	(78,2)
	Var	19	(21,8)
Tanı Anında Boy	<3 Persentil	7	(8,0)
	3-97 Persentil	75	(86,2)
	>97 Persentil	5	(5,7)
Tanı Anında Kilo	<3 Persentil	7	(8,0)
	3-97 Persentil	78	(89,7)
	>97 Persentil	2	(2,3)

Hastaların tanı anından %41,4'ünde karın ağrısı mevcut iken, %95,4'ünde döküntü, %2,3'ünde ödem ve %31'inde artrit/artralji mevcuttur. Tanı anında döküntü saptanmayan 4 hastanın izlemde döküntüsü olmuştur. Hastaların tanı anında hipertansiyon varlığı %6,9 iken, %86,2'sinin boyu normal persentil aralığında (3-97 pers.) saptanmıştır. Ayrıca %89,7'sinin de kilosu normal persentil aralığında (3-97 pers.) saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların tanı anında hipertansiyon (HT) varlığı ile izlemde HT gelişiminin karşılaştırılması

		İzlemde Hipertansiyon				p*
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
Tanı anında HT	Yok	65	(95,6)	16	(84,2)	0,084
	Var	3	(4,4)	3	(15,8)	

*Ki Kare Testi

Hastaların tanı anındaki hipertansiyon (HT) varlığı ile izlemde HT varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların hastalık başlangıcına ve sonrasına ait organ tutulumu

		N	%
Başlangıç Böbrek Tutulumu	Yok	26	(29,9)
	Var	53	(60,9)
	1 Ay Sonra Var	8	(9,2)
Başlangıç GIS Tutulumu	Yok	73	(83,9)
	Var	13	(14,9)
	1 Ay Sonra Var	1	(1,1)
Ek Tutulum	Yok	59	(67,8)
	Var	28	(32,2)

Hastaların % 60,9'unda başlangıç böbrek tutulumu, % 16,1'inde başlangıç GIS tutulumu ve % 31'inde eklem tutulumu ve 1 kişide de skrotal tutulum saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 12. Hastalara ait laboratuvar parametreleri

		N	%
Wbc	Yaşa göre normal sınırlarda	44	(50,6)
	Yaşa göre yüksek	43	(49,4)
Hb	Yaşa göre düşük	36	(41,4)
	Yaşa göre normal sınırlarda	51	(58,6)
Plt	150000-450000	72	(82,8)
	>450000	15	(17,2)
Sedimentasyon	Düşük	34	(39,1)
	Yüksek	53	(60,9)
Crp	Düşük	77	(88,5)
	Yüksek	10	(11,5)
C3	<85 mg/dl	1	(1,1)
	85-200 mg/dl	79	(90,8)
	>200 mg/dl	7	(8,0)
C4	<15 mg/dl	6	(6,9)
	15-50 mg/dl	72	(82,8)
	>50 mg7dl	9	(10,3)
AST	Normal	81	(93,1)
	Yüksek	6	(6,9)
ALT	Normal	82	(94,3)
	Yüksek	5	(5,7)
ANA	Pozitif	6	(6,9)
	Negatif	81	(93,1)
ANCA	Pozitif	0	(0)
	Negatif	87	(100)
IgA	Yüksek	8	(9,1)
	Normal	77	(88,5)
	Düşük	2	(2,2)
Anti DNA	Pozitif	0	(0,0)
	Negatif	87	(100,0)
GGK	Pozitif	13	(14,9)
	Negatif	74	(85,1)
FMF Mutasyon	Pozitif	6	(6,8)
	Negatif	20	(22,9)
	Bakılmayan	61	(70,1)

Hastalara ait laboratuvar parametreleri detaylı olarak Tablo 12’da sunulmuştur. Hastaların hiçbirinde üre, kreatinin ve koagulasyon tetkiklerinde anormallik saptanmadı.

Tablo 13. Hastaların idrar bulguları

		N	%
İdrar mikroskopisi	< 5 eritrosit	23	(26,4)
	>5 eritrosit	64	(73,6)
24 saatlik idrarda protein	Normal	27	(31,03)
	Nefritik proteinüri	52	(59,7)
	Nefrotik proteinüri	8	(9,19)

Hastaların %59,7'sinde 24 saatlik idrarda protein 4-40 mg/m²/sa arasında (nefritik proteinüri) saptanmıştır. Çalışmaya dahiledilen hastaların % 73,6'sında hematüri saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14. Hastaların Ultrason bulguları ve biyopsi bulgularının dağılımı

		N	%
USG Bulguları	Yok	77	(88,5)
	Var	10	(11,5)
Cilt Biyopsi Bulgular	Lökositoklastik Vaskülit İle Uyumlu	87	(100,0)
Böbrek Biyopsi	Yok	76	(87,3)
	Var	11	(12,7)
Tedavi	Tedavi almayan	26	(29,8)
	Destek tedavi	35	(40,2)
	Steroid (pulse/oral)	24	(27,5)
	Siklofosfamid	1	(1,1)
	Azotipirin	1	(1,1)

Hastaların %11,5'inde USG bulguları (GIS tutulumu ile uyumlu invaginasyon, barsak duvar kalınlık artışı vb.) mevcutken hastaların tamamında lökositoklastik vaskülit ile uyumlu cilt biyopsi bulguları

saptanmıştır. Hasta grubundan 11 hastaya (%12,7) böbrek biyopsisi yapılmış ve böbrek biyopsisinde IgA nefropatisi ile uyumlu görünüm saptanmıştır (Tablo 14). Hastaların aldıkları tedavi dağılımı Tablo 14'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		Böbrek Tutulumlu Hasta		Böbrek tutulumu olmayan Hasta		p*
		n	%	N	%	
Wbc	Yaşa göre normal	32	(52,5)	12	(46,2)	0,590
	Yaşa göre yüksek	29	(47,5)	14	(53,8)	
Hb	Yaşa göre düşük	26	(42,6)	10	(38,5)	0,718
	Yaşa göre normal	35	(57,4)	16	(61,5)	
Plt	150000-450000	51	(83,6)	21	(80,8)	0,748
	>450000	10	(16,4)	5	(19,2)	
Sediment	Normal	23	(37,7)	11	(42,3)	0,687
	Yüksek	38	(62,3)	15	(57,7)	
Crp	Normal	53	(86,9)	24	(92,3)	0,468
	Yüksek	8	(13,1)	2	(7,7)	
IgA	Yaşa göre düşük	6	(9,8)	2	(7,7)	0,089
	Yaşa göre normal	55	(90,2)	22	(84,6)	
	Yaşa göre yüksek	0	(,0)	2	(7,7)	
IgG	Yaşa göre düşük	5	(8,2)	0	(,0)	0,133
	Yaşa göre normal	56	(91,8)	26	(100,0)	
	Yaşa göre yüksek	0	(,0)	0	(,0)	
IgM	Yaşa göre düşük	7	(11,5)	0	(,0)	0,153
	Yaşa göre normal	53	(86,9)	26	(100,0)	
	Yaşa göre yüksek	1	(1,6)	0	(,0)	
C3	<85 mg/dl	1	(1,6)	0	(,0)	0,508
	85-200 mg/dl	54	(88,5)	25	(96,2)	
	>200 mg/dl	6	(9,8)	1	(3,8)	
C4	<15 mg/dl	5	(8,2)	1	(3,8)	0,753
	15-50 mg/dl	50	(82,0)	22	(84,6)	
	>50 mg/dl	6	(9,8)	3	(11,5)	

Hastaların gruplara göre nominal biyokimyasal laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkisi incelendiğinde hemogram, sedimentasyon, immunglobulinler, C4 ve CRP ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (hepsi için $p>0,05$). C3 böbrek tutulumu olan hastaların %

1,6 sında düşük saptanırken böbrek tutulumu olmayanlarda C3 düşüklüğü gözlenmedi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 16. Hastaların gruplara göre idrar bulguları

		Grup				p
		Böbrek tutulumu olan hasta		Böbrek tutulumu olmayan hasta		
		N	%	N	%	
İdrarProtein	eser ve negatif	21	(34,4)	23	(88,5)	<0,001
	>1	40	(65,6)	3	(11,5)	
İdrarMikroskopisi	<5	7	(11,5)	16	(61,5)	<0,001
	>5	54	(88,5)	10	(38,5)	
Yirmidörtüsaatlik İdrar	<4 mg/m2/sa	2	(3,3)	25	(96,2)	<0,001
	4-40 mg/m2/sa	51	(83,6)	1	(3,8)	
	>40 mg/m2/sa	8	(13,1)	0	(,0)	
Spot prot/kre	0,2 den düşük	6	(9,8)	16	(61,5)	<0,001
	0,2 ve üzeri	55	(90,2)	10	(38,5)	

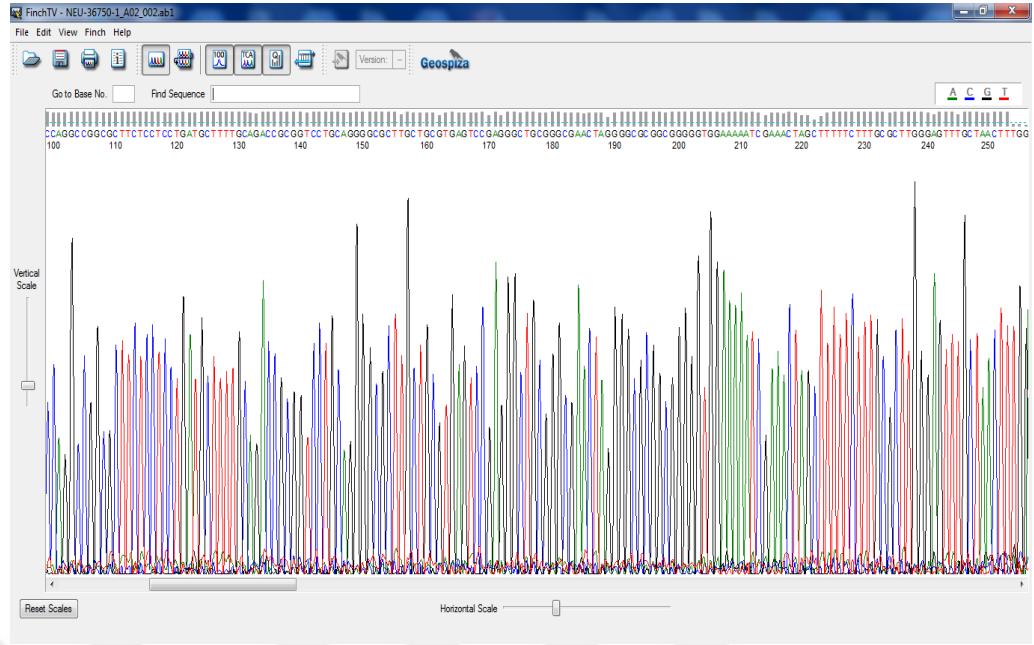
Hastaların gruplara göre idrar bulguları tablo 16 da ayrıntılı olarak verilmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların idrar bulguları (hematüri, proteinüri vb) ile böbrek tutulumu olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (tablo 16).

Tablo 17. Meadow sınıflamasına göre hasta dağılım yüzdeleri

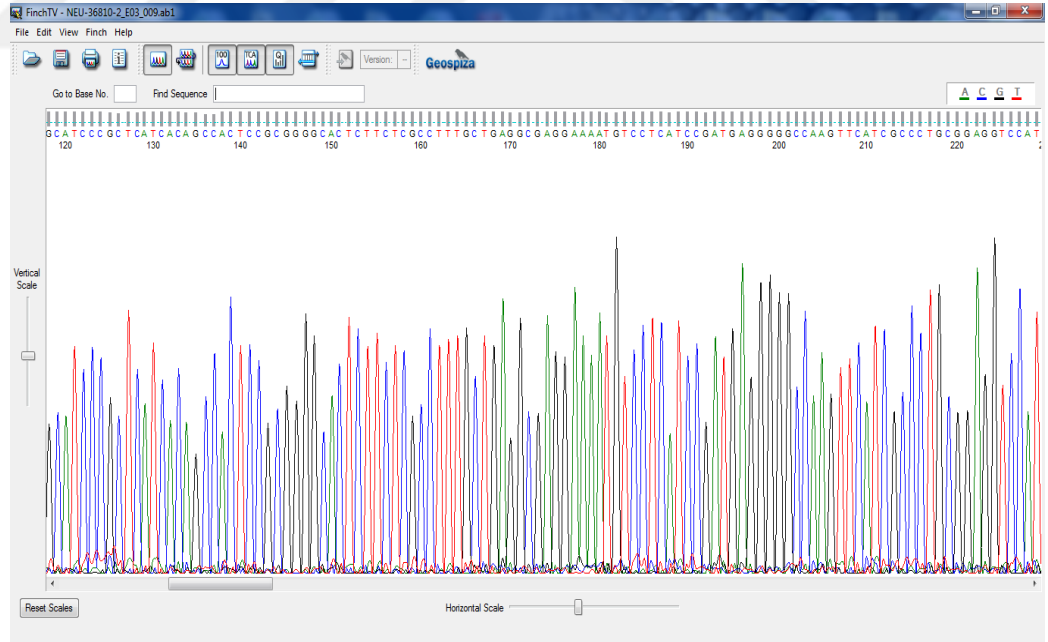
Böbrek tutulum evresi	Hasta sayısı/yüzdesi
Meadowa göre 1. derece böbrek tutulumu var	8 / %9,1
Meadowa göre 2-3. derece böbrek tutulumu var	54 / %62
Meadowa göre 4-5. derece böbrek tutulumu var	8 / %9,1

Hastaların Meadow sınıflamasına göre böbrek tutulumlarının dağılımı tablo 17’ de ayrıntılı olarak verilmiştir.

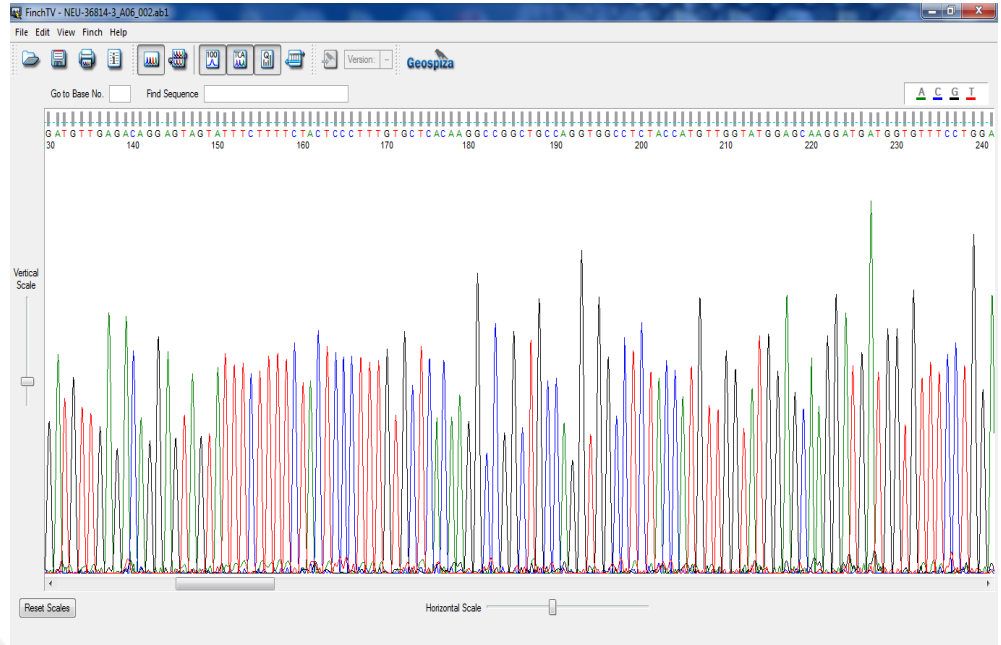
NEU1 geni çalışmasına dahiledilen HSV böbrek tutulumlu hastaların ve kontrol grubunun tamamında NEU1 geninde mutasyon saptanmamıştır (Şekil 4-9).



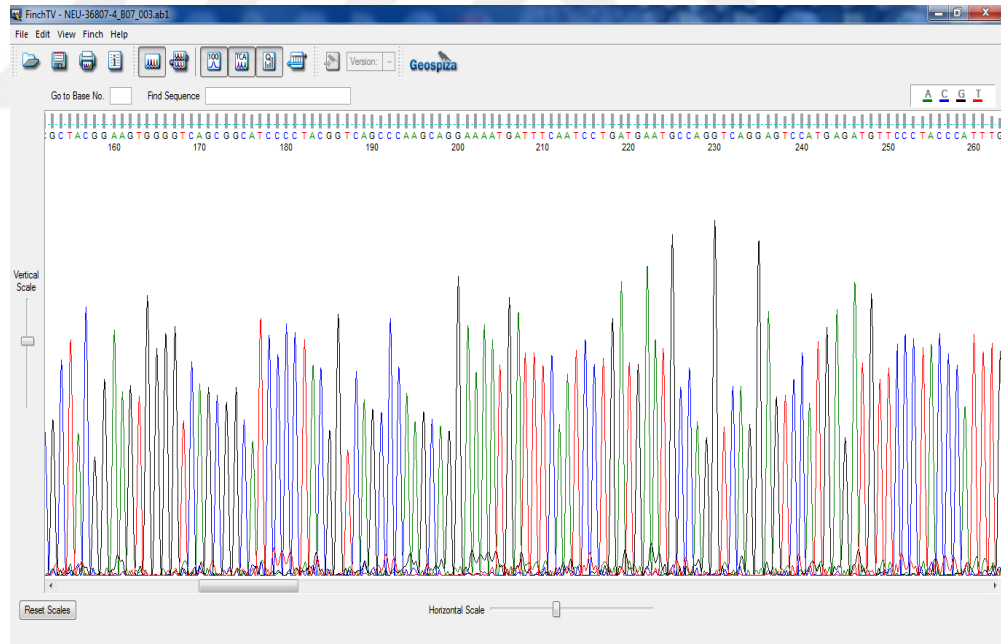
Şekil 4. EKSON 1



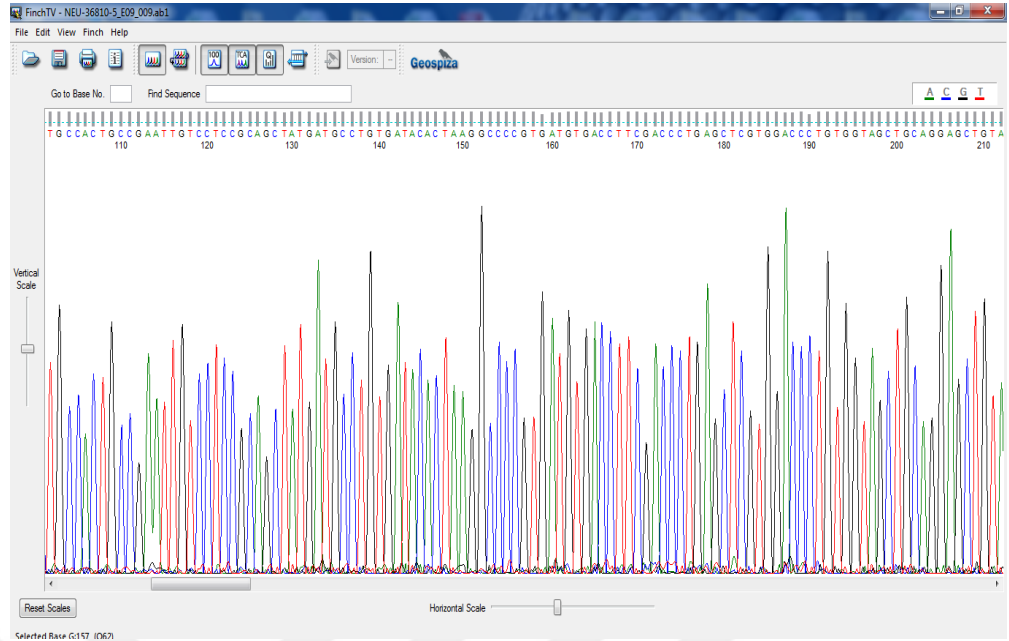
Şekil 5. EKSON 2



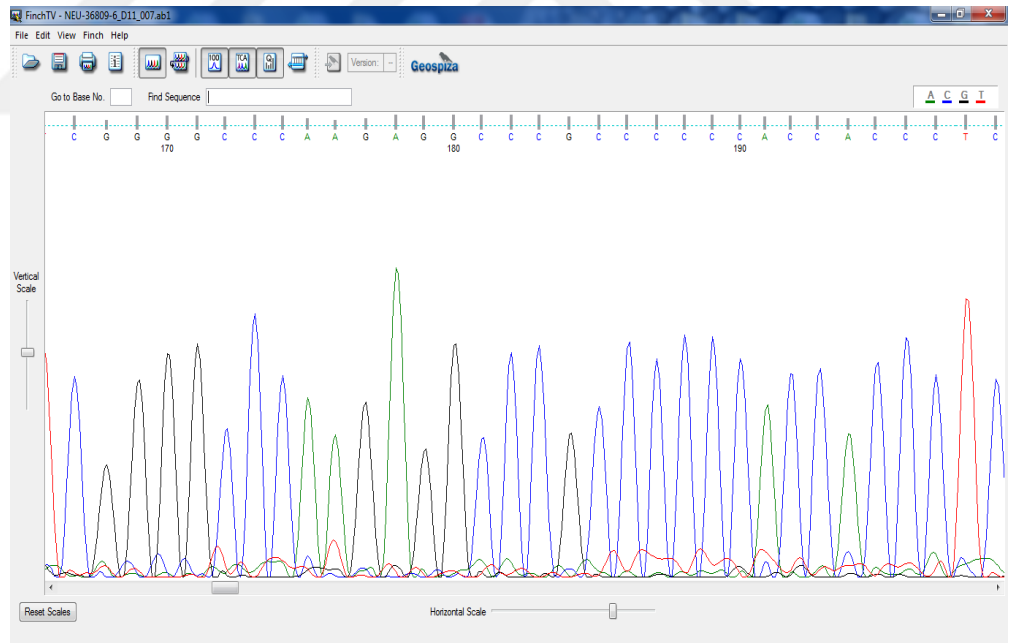
Şekil 6. EKSON 3



Şekil 7. EKSON 4



Şekil 8. EKSON 5



Şekil 9. EKSON 6

V. TARTIŞMA

Toplam 87 hasta çalışmaya kabul edildi. Çalışmaya kabul edilen hastaların %53,3'i (n=73) erkek iken, %46,7'i (n=64) kızdı. Çalışmaya kabul edilen hastaların ortalama tanı yaşı $7,82 \pm 3,52$ yaş, en düşük tanı yaşı 2, en yüksek tanı yaşı 17 olarak saptandı. Chen ve ark'larının Çin'de yaptıkları bir çalışmada hastaların %65'i erkek, ortalama tanı yaşı $6,6 \pm 1,6$ yıl saptanmıştır (82). Tabel ve ark'larının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %57'si erkek, ortalama tanı yaşı $7,5 \pm 3,4$ yıl saptanmıştır (83). Watson ve ark'larının İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada hastaların %48'i erkek, ortalama tanı yaşı 6,3 yıl saptanmıştır (84). Calvo-Rio ve ark'larının Kuzey İspanya'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %57,5'i erkek, ortalama tanı yaşı 7,5 yıl saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda saptanan ortalama tanı yaşı göz önüne alındığında dünyanın farklı yerlerinde yapılan ve literatürde belirtilen pek çok çalışma ile benzer bulunmuştur. Bu bulgular HSV'nin erkek çocuklarda kızlara göre hafifçe daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Hastaların tanı mevsimlerine göre dağılımı %19,5 (n=17) ilkbahar, %21,8 (n=19) yaz, %31 (n=27) sonbahar, %27,6 (n=24) kış mevsimi olarak saptandı. Hastaların tanı aylarına göre dağılımına bakıldığında ise en sık %14,9 (n=13) kasım ayı, %11,5 (n=10) ocak ayı, %11,5 (n=10) aralık ayı olarak dağılım gösterdiği saptandı. Chen ve ark'ları tanı mevsimlerine göre hasta dağılımını %33,5 ilkbahar, %10 yaz, %20 sonbahar, %36,7 kış olarak saptamıştır (82). Calvo-Rio ve ark'ları tanı mevsimlerine göre hasta dağılımını %26,4 ilkbahar, %17,3 yaz, %24,7 sonbahar, %31,6 kış olarak saptamıştır (85). Tabel ve ark'ları tanı mevsimlerine göre hasta dağılımını %27 ilkbahar, %4 yaz, %42 sonbahar, %17 kış olarak saptamıştır (83). Çalışmamızda hastalığın görüldüğü mevsim dağılımı en sık sonbahar, ikinci

sıklıkta kış, daha sonra da yaz ve ilkbahar şeklinde sıralanmıştır.

Çalışmamızın mevsim dağılımı sonuçlarının literatürden farklı olması bölgesel ve iklimsel farklılıklara bağlanmıştır. Hastalığın daha çok bahar ve kış aylarında görülmesi, bu aylarda daha çok ÜSYE saptanması ve HSV'nin etiolojisinde enfeksiyonların tetikleyici faktör olması ile ilgili olabilir.

Hastalar demografik veriler açısından değerlendirildiğinde; hastaların %21,8'nin (n=19) ilk HSV atağından 1 ile 15 gün öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) öyküsünün olduğu, %78,2'sinde (n=68) enfeksiyon öyküsünün olmadığı saptandı. Dönmez ve ark'larının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada hastaların %74,4'de ÜSYE geçirme öyküsünün olduğu bildirilmiştir (86). Chen ve ark'ları hastaların %60,8'de enfeksiyon geçirme öyküsü saptarken bunların %47,5'inde ÜSYE öyküsü saptamışlardır (82). ÜSYE geçirme öyküsünün HSV hastalığı etyopatogenezinde önemli yer tuttuğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların %78,2'sinde ÜSYE öyküsünün saptanmaması literatür ile uyumsuzdur. Bu durum subklinik geçirilen enfeksiyonlar, ÜSYE öyküsü için sürenin 15 gün ile sınırlandırılmış olması ve bulunduğumuz bölgenin ılıman iklim kuşağında yer alıyor olması ile açıklanabilir.

Bağ dokusu hastalıkları açısından aile öyküsü değerlendirildiğinde hastaların % 94,3 ünde (n=82) hiçbir bağ dokusu hastalığı öyküsü saptanmazken, % 2.3 ünde (n=2) 1. derece akrabada, %1.1 inde (n=1) 2. derece akrabada, %2.3 ünde (n=2) 3. derece akrabada FMF tanısı mevcuttu. Henoch Schönlein Vaskülitinde bağ dokusu hastalıkları açısından aile öyküsü sıklıkla negatiftir. Çalışmamızda saptanan FMF açısından aile öyküsü pozitifliği HSV'ye eşlik eden FMF tanısı olan hastalarla örtüşmektedir. Toplam 131 hastalık bir seride yalnızca bir etkilenmiş kardeş saptanmıştır (87). Henoch Schönlein Vaskülitli nefriti saptanan 88 hastalık bir seride ise sadece bir hastanın kardeşinden daha önce benzer nefrit geçirme öyküsü alınmıştır (65). Ancak aynı aileden etkilenen 3 kardeşin sunulduğu bir yayın da mevcuttur (88). Bu yayınlarda diğer bağ dokusu hastalıkları açısından aile öyküsü negatiftir

Hastaların %9,2'nin (n=8) ilk HSV atağından önceki bir aylık sürede ilaç kullanımlarının olduğu, %90,8'de (n=79) ise ilaç kullanımının olmadığı saptandı. HSV tanısı almadan önce herhangi bir şekilde tedavi almış olan 8 hastanın 1'i antihistaminik, 2'si steroid, 4'ü antibiyotik ve NSAİ ilaç ve 1'i kolsişin+anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) tedavisi kullanmıştır. Dönmez ve ark'ları hastaların %31,4'ünde atak öncesi ilaç kullanım öyküsünün varlığını saptarken; Chen ve ark'ları ise ilaç kullanımı saptamamışlardır. Calvo-Rio ve ark'ları hastaların %18,9'unda tetikleyici faktör olarak ilaçları belirtmişlerdir (82, 85, 86). Hastalık patogenezinde yer aldığı bilinen faktörlerden biri olan hastalık öncesi ilaç alım öyküsü hastalarımızın %9,2'sinde saptanmış olup literatüre göre düşük bir orandır. Enfeksiyon geçirme ve ilaç alım öyküsü olmayan diğer hastalar değerlendirildiğinde ise başka etiyolojik faktör saptanamadı.

Ailenin sosyoekonomik durumu ve ebeveynlerin eğitim durumu açısından bakıldığında hastalarımızın %34,5 i (n=30) orta sosyoekonomik durumda iken, %32,2 si (n=28) düşük sosyoekonomik durumdaydı. Yine hastalarımızın ebeveynlerinin %49,4 ü (n=43) ilkokul mezunu idi. Bu durum HSV hastalığının enfeksiyonlarla ilişkili olması ve düşük-orta sosyoekonomik durum ve düşük eğitim seviyesinin, kötü hijyen ve sağlıksız yaşam koşulları ile ilişkili olması ile bağlantılı olabilir.

Hastalar organ tutulumları açısından incelendiğinde literatürle uyumlu olarak hastalarımızın tamamında cilt tutulumu saptanmış olup bunların %95,4'ünde (n=83) ilk başvuru cilt tutulumu ile olmuştur. Dönmez ve ark'ları hastaların % 100'ünde palpabl purpura saptarken (86), Calvo-Rio ve ark'ları hastaların %97,6'sında palpabl purpura, %2,4'ünde başka formda cilt lezyonları saptamışlardır (85). Hastaların %16'sinde (n=14) gastrointestinal sistem tutulumu varken bu hastaların %92,8'inde (n=13) tanı anında karın ağrısı saptandı. GİS tutulumu olan hastaların %92,8'inde (n=13) GGK (+), %42'sinde (n=6) GİS tutulumunu destekleyen USG anormalliği saptandı. Çin'de yapılan ve HSV'nin GİS tutulumu ve komplikasyonlarının incelendiği bir çalışmada hastaların %77,8'inde GİS tutulumu saptanmıştır (89). GİS tutulumu olanların %98,1'inde karın ağrısı, 21,6'sında GİS kanaması rapor

edilmiştir (89). Dönmez ve ark'ları hastaların %59,1'inde GİS tutulumu saptamışlardır (86). GİS tutulumu olan hastaların tamamında karın ağrısı, %13,2 hastada GGK (+)'liği ve %3,6 hastada melena saptanmış (86). Tabel ve ark'larının yaptığı çalışmada GİS tutulumu hastaların %67,3'ünde saptanmıştır (83). Bu bulgular HSV'de GİS tutulumu deri tutulumundan sonra en sık olan tutulum olduğunu göstermektedir. Çalışmaya alınan hastaların %31,03'ünde (n=27) eklem tutulumu saptandı. Chen ve ark'ları hastaların %65,8'inde (82), Calvo-Rio ve ark'ları hastaların %63,1'inde (85), Tabel ve ark'ları hastaların %41,1'inde (83), Dönmez ve ark'ları hastaların %72,3'ünde eklem tutulumu saptamıştır (86). Eklem tutulumu literatür göz önüne alındığında HSV'de deri ve gastrointestinal sistem tutulumları ile beraber en sık tutulan sistemlerden biridir. Bizim çalışmamızda GİS ve eklem tutulumunun düşük saptanması hastaların diğer bilim dalları ve dış merkezden HSV böbrek tutulumu ön tanısı ile polikliniğimize sevk edilmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmaya alınan hastalar böbrek tutulumu açısından incelendiğinde hastaların % 70,1'sinde (n=61) böbrek tutulumunun geliştiği saptanmıştır. Calvo-Rio ve ark'ları hastaların %41,2'sinde (85), Chen ve ark'ları hastaların %54,2'sinde (82), Tabel ve ark'ları hastaların %21,6'sında (83), Dönmez ve ark'ları hastaların %32,8'inde (86) , Almeida ve ark'ları hastaların %49'unda böbrek tutulumunun olduğunu saptamışlardır (90). Çalışmamızda böbrek tutulum oranı literatüre göre üst sınırlarda yer almaktadır. Bu durum hastanemizin bölge hastanesi ve üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması ve yine hasta grubunun çocuk nefroloji polikliniğinde izlenmekte olan hastalardan seçilmiş olması ile ilgili olabilir.

Hastalar başlangıç idrar bulgularına göre değerlendirildiğinde; hastaların %9,1'inde (n=8) izole hematüri (Meadow evre 1) tespit edildi, %3,4'ünde (n=3) izole proteinüri saptandı. Hastaların %62'sinde (n=54) hematüri ve proteinüri (Meadow evre 2-3) saptandı. Hastaların %9,1'inde (n=8) nefrotik düzeyde proteinüri (Meadow evre 4-5) saptandı. Chen ve ark'ları hastaların %22,5'inde izole hematüri, %4,2'sinde makroskopik hematüri, %26,2'sinde izole proteinüri, %2,5'inde hematüri ve proteinüri birlikteliği saptamışlardır

(82). Mao ve ark'ları hastaların %2,6'sında izole hematüri, %38,6'sında hematüri ve proteinüri, %5,4'ünde nefrotik düzeyde proteinüri varlığını rapor ettiler (89). Almeida ve ark'ları hastaların %31'inde izole hematüri, %7'sinde izole nefrotik düzeyde proteinüri, %11'inde hematüri ve proteinüri birlikteliği saptamışlardır (90). Çalışmamızda hematüri ve proteinüri birlikteliği en sık böbrek tutulum şekli olarak saptandı. İkinci sıklıkta saptanan anormallik mikroskobik hematüri olarak saptandı. Literatürdeki çalışmalar arasındaki farklılıklar çalışmaya dâhil edilen hasta gruplarına, bölgesel, çevresel değişkenlere bağlı olabilir.

Böbrek tutulumu olan hastaların %60,9 'u (n=53) tanı anında böbrek tutulumu ile başvurmuşken %13,2 si (n=8) ilk bir ay içinde bulgu vermişlerdir. Tabel ve ark'ları hastaların %85,7'sinde ilk bir ay içinde, %10,7'sinde bir ile üç ay arasında, %3,6'sında üç ile altı ay arasında böbrek tutulumunun olduğunu saptamışlar (83). Henoch Schönlein Vaskülitli böbrek tutulumu en sık ilk bir ayda olmaktadır. Sonraki takiplerde hatta bir yıldan sonra da tutulum olabilmektedir. Henoch-Schönlein vaskülitli hastalar tanı konduktan sonraki ilk ay içinde böbrek tutulumu açısından çok yakın takip edilmelidirler.

Hastaların ilk tanı anındaki kan basınç persentilleri, boy persentilleri temel alınarak cinsiyete göre değerlendirildi. Hastaların bakılan sistolik kan basınç persentillerinin %6,9'u (n=6) 90 persentil üzerinde bulundu. Bu hastaların %4,59'u (n=4) 90-95 persentil aralığında, %1,1'i (n=1) 95-99 persentil aralığında, %1,1'i (n=1) ise 99 persentilin üzerinde saptandı. Hipotansif hasta saptanmadı. Bu hastaların %3,4'ünün (n=3) kan basınçları yüksek seyretmeye devam etti ve antihipertansif tedavi başlandı. Watson ve ark'ları hastaların %14'ünü hipertansif ve %10'unu 99 persentilin üstünde saptamışlardır (84). Hipertansiyon önemli bir fizik muayene bulgusudur. Yapılan 1133 hastalık bir derlemede HSV nefritinde kötü prognoz ile ilişkili olduğuna vurgu yapılmıştır. İlk tanı anında hipertansiyon saptanmayan 16 hastada ise izlemde hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Ancak yaşam tarzı değişiklikleri dışında ek tedavi gereksinimleri olmamıştır (91,92). Başvuru %6,9 hastamızda saptanan kan basıncı yüksekliğinin izlemlerinde devam etmemiş olması ilk başvuru anındaki stresle ilişkili olabilir.

Hastalar akut faz reaktanları ve inflamasyon belirteçleri açısından sedimantasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP) ile değerlendirildi. Kan CRP düzeyi çalışılan hastaların 11,5'sinde (n=10) CRP değerleri yüksek saptandı. Dönmez ve ark'ları hastaların %10,2'sinde CRP'nin normalden yüksek olduğunu (86), Gürses ve ark'ları aktif HSV atağı esnasında CRP'nin ataksız döneme göre anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (93). Pan ve ark'ları da HSV atağı geçirmekte olan ve hasta olmayan kontrol grubunun karşılaştırılmasında hem ESR, hem CRP'nin HSV'li hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (94). ESR çalışılan hastaların %60,9'unda (n=53) ESR'nin normalden yüksek olduğu saptandı. Chen ve ark'ları hastaların %56,4'ünde (82), Dönmez ve ark'ları hastaların %24,8'inde (86) ESR'nin yüksek olduğunu saptamışlardır. HSV'de ESR ve CRP yükseklikleri inflamatuvar süreç ile ilgili olup HSV atağı esnasında yükselmeleri beklenen bir durumdur. Bizim hastalarımızın ESR ve CRP değerleri literatür ile uyumlu oranlarda yüksek saptanmıştır. Yüksek saptanması inflamasyon varlığını düşündürmektedir.

Tam kan sayımı kaydedilerek lökosit sayıları yaşa göre gruplandırıldı. Hastaların %50,6'sının (n=44) lökosit sayıları yaşa göre normal sınırlarda iken, %49,4 ünün (n=43) lökositozu vardı. Calvio-Rio ve ark'ları hastaların %39,7'sinde (85), Dönmez ve ark'ları hastaların %56,2'sinde (87), Elmas ve ark'ları hastaların %35,5'inde (95) lökositoz saptamışlar. Lökositoz varlığı inflamatuvar bir süreç olan aktif HSV atağında literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur. Hastaların yaşa göre bakılan hemoglobin değerlerinin %41,4'ünün (n=36) yaşa göre normal aralığın altında iken, %58,6'sının (n=51) hemoglobin değerleri normal aralıktaydı. Elmas ve ark'ları hastaların %12,1'inde (95), Calvo-Rio ve ark'ları hastaların %8,9'unda (85) anemi saptamışlardır. Gürses ve ark'ları HSV atağı, remisyonunda olan HSV hastaları ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı olarak farklılık saptamamışlar (93,96). Bizim çalışmamızda saptanan hemoglobin düşüklüklerinin literatüre göre yüksek olması aneminin diğer etiyolojik faktörlerine bağlı saptanmış olabilir. Hastalığın etiopatogenezi ve klinik bulguları ile ilişkili olduğu düşünülmemiştir. Hastaların bakılan trombosit

sayılarının %17,2'si (n=15) normal değerlerin üstündeydi. Hiç bir hastada trombositopeni tespit edilmedi. Elmas ve ark'larının yaptığı çalışmada hastaların %41,1'inde trombositoz saptanmış ve hastalığın prognozunda önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir (95). Trombositoz HSV atağı esnasında oluşan inflamatuvar süreç ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda trombositoz oranı literatüre göre düşük saptanmıştır. Bu durum hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlı olabilir.

İmmunglobulin A çalışmaya katılan hastaların %9,1'inde (n=8) yaşa göre normal aralığın üzerindiydi. IgA yüksekliği birçok HSV çalışmasında tespit edilmiştir. CalvoRio ve ark'ları hastaların %31,7'sinde (85), Almeida ve ark'ları hastaların %43'ünde (90) serum IgA düzeylerini normal aralığın üstünde saptamışlardır. Gürses ve ark'ları aktif HSV atağında olan hastalardaki serum IgA düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (93). Bizim çalışmamızda da IgA yüksekliği saptanmış ancak oranlar literatüre göre düşük bulunmuştur. Bu durum yine hasta sayımızın yetersiz olması ile açıklanabilir.

C3 çalışmaya katılan hastaların %1,1'inde (n=1) yaşa göre normal aralığın altındayken, %90,8'ünde (n=79) normal aralıkta, %8,04'ünde (n= 7) normal aralığın üstündeydi. Chen ve ark'ları hastaların %10,8'inde (82), Elmas ve ark'ları hastaların %8,2'sinde (95) C3 düzeylerini normalden daha düşük saptamışlarken, Dönmez ve ark'ları hastaların %1,5'inde C3 düzeylerini normalden daha yüksek rapor etmişlerdir (86). C3 düzeyleri HSV hastalarında yüksek ya da düşük saptanabilir. Bizim çalışmamızda hastaların büyük kısmında C3 normal aralıkta izlenmesine rağmen bir kısmında yüksek veya düşük saptanmıştır.

Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) açısından değerlendirildiğinde hastaların %93,1'inde (n=81) AST normal saptanırken, %94,3'ünde (n=82) ALT değeri normal saptandı. Karaciğer fonksiyon testi yükseklikleri geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. HSV kliniği ile ilişkili olduğu düşünülmeydi. Çalışmaya dahiledilen hastaların %6,9'unda ANA pozitif saptanırken, ANCA ve Anti DNA hastaların tümünde negatifti. Çalışmamızdaki bu oranların literatürle uyumlu olduğu görüldü (97,98). Böbrek fonksiyon testleri (üre,

kreatinin) açısından değerlendirildiğinde hastaların üre kreatinin değerlerinin yaşa göre normal sınırlarda olduğu görüldü.

Ailesel akdeniz ateşi (FMF) açısından bakıldığında hastalarımızın %6,9 FMF mutasyonu saptanmıştır. Salah S. ve ark'larının yaptığı çalışmada 60 HSV hastası ve 30 kontrol grubunda FMF mutasyonu araştırılmış sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında (%36,7) HSV hastalarında mutasyon oranının yüksek olduğu saptanmış (%61,7) (99). Altuğ U. ve ark'larının yaptığı 'Henoch-schönlein purpurasında FMF mutasyonları.' çalışmasında çalışmaya alınan 68 hastanın %26'sında (n=18) FMF mutasyonu saptanmış (76). Bizim çalışmamızda HSV hastalarında FMF mutasyon oranlarının literatüre göre düşük saptanması hastaların hepsinde FMF mutasyon analizi bakılmamış olmasına bağlı olabilir.

Henoch-Schönlein Vaskülit böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında tam kan sayımı, CRP, ESR, immunglobulinler ve C3,C4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tamamında cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulunurken, hastaların %12,7 sine (n=11) böbrek biyopsisi yapıldı ve IgA nefropatisi ile uyumlu bulgular saptandı. Çalışmaya dahiledilen HSV hastaları aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde %29,8 inin (n=26) herhangi bir tedavi almadığı, %40,2 sinin (n=35) destek tedavisi aldığı, %27,5 sinin (n=24) pulse ya da oral kortikosteroid tedavisi aldığı ve %2,2' sinin (n=2) immunsupresif tedavi aldığı görüldü (100). Kortikosteroid tedavisi alan hastaların 14'ü gastrointestinal sistem tutulumu nedeniyle tedavi almaktadır.

Bu çalışmanın amacı demografik verileri verilen HSV hastalarının böbrek tutulumu olan 50'si ile kontrol grubu arasında NEU1 geni mutasyon taramasının yapılması ve HSV böbrek tutulumu gelişiminde NEU1 geninin yeri ve öneminin değerlendirilmesidir.

HSV nefritinin poligenik ve multifaktöriyel bir bozukluk olduğu kabul edilmiştir (96). HSV nefriti IgA1 molekülünde meydana gelen glikozilasyon bozukluğu sonucunda oluştuğundan, bu molekülün glikozilasyonunu kontrol

eden genlerdeki değişimler bu hastalıklara olan yatkınlığı etkileyebilirler (101,102).

Elde edilen kanıtlar HSV nefriti patogeneğinde IgA1 molekülü menteşe bölgesinin anormal glikozilasyonunun önemli rol oynadığını göstermektedir (102). Sonraki yıllarda IgA1'in alfa 2,6 siyalik asit sentezi ve yıkımında görevli enzimler üzerine yoğunlaşmıştır. Bir glikoprotein sentezi sırasında aktifleşmiş siyalik asit, siyalil transferaz ile uygun alıcı moleküle aktarılır. Önceki pek çok çalışmada gösterildi ki lizozomal siyalidaz, siyalik asit yıkımında görev almaktadır (101-105). Siyalidaz geni NEU1'deki çok çeşitli mutasyonların, otozomal resesif bir hastalık grubu olan siyalidozise neden olduğu bilinmektedir (101). Bu çalışmada biz IgA1'in menteşe bölgesindeki hatalı 2,6 siyalizasyonun, siyalidazlar tarafından kontrol edildiğini düşünerek burada etkili NEU1 genini seçtik.

2007 yılında Gui-Sen ve ark'ları tarafından yapılan "ST6GALNAC2 promotor varyantlarının transkripsiyonel aktiviteye etkisi ve IgAN hastalığının duyarlılığına katkısı" adlı çalışmasında IgA1 siyalizasyonunda rol oynayan ST6GALNAC2 ve NEU1 genlerindeki polimorfizmlerinin IgAN yatkınlığına neden olabileceği araştırıldı. ST6GALNAC2 ve NEU1 genlerinin elde edilen nukleotit dizilerinde SNP taraması yapıldı. HSV ve IgAN hastalıklarının etyopatogenezelelerinin benzer olduğunu ve her iki hastalığa yatkınlığın organizmada oluşan IgA1 moleküllerindeki O-glikolizasyon bozukluğunun neden olabileceği gösterilmiştir (67, 106, 107).

Son yirmi yılda HSV hastalığının genetik nedenlerini bulmak için birçok araştırma yapıldı. Bu konuyla ilgili ilk araştırmalarda pekçok genin HSV nefriti yatkınlığına neden olup olmadığı araştırıldı. Sonuçta HSV nefriti yatkınlığına neden olabilecek birçok aday gen işaretlendi. Bu genlerin içinde HLA gen ailesi, T hücre reseptörleri, renin-angiotensin sistemiyle ilgili genler ve birkaç inflamatuvar faktör genleri IgAN yatkınlığına neden olabilecek aday genler olarak işaretlendi (99,108). López-Mejías R. ve ark'larının yaptığı 'Henoch-Schönlein Purpurası (IgA vaskülitleri) hastalarındaki klinik heterojenite ve yatkınlığın belirlenmesinde PTPN22 ve CSK gen polimorfizmlerinin rolü' isimli çalışmada PTPN22 ve CSK genleri ile HSV arasında ilişki saptanmamıştır

(109). Yu HH. ve ark.'larının yaptığı 'Kemokin MCP1/CCL2 ve RANTES/CCL5 gen polimorfizmlerinin Henoch-Schönlein purpurası hastalığına yatkınlık ve ciddiyetine etkisi' isimli çalışmada kemokinlerin HSV patogeneğinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. MCP1/CCL2 gen polimorfizminin HSV ile ilişkili olabileceği görülmüştür. RANTES/CCL5 gen polimorfizminin ise HSV hastalığının ciddiyeti ve böbrek tutulumu ile ilişkili olabileceği görülmüştür (110). Xu H. ve ark.'larının yaptığı 'Henoch- Schönlein Purpurası tanılı Çin'li çocuklarda Interferon-gamma gen polimorfizmi +874 (A/T)' çalışmasında IFN gama gen polimorfizmi +874(A/T) ile HSV arasında ilişki saptanmamıştır (111). Wang JJ. ve ark.'larının yaptığı 'Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası nefritinin tümör nekrozis faktör-alfa gen polimorfizmi ile ilişkisi' çalışmasında TNF- α -308GA genotipinin HSV tanılı çocuklarda artmış böbrek tutulumu ilişkili olabileceği görülmüştür (112). Zeng HS. ve ark.'larının yaptığı 'Henoch Schönlein Purpura nefriti tanılı çocuklarda vasküler endotelyal büyüme faktörü gen polimorfizmi.' çalışmasında VEGF-634G/C gen polimorfizminin HSV böbrek tutulumu ile ilişkili olabileceği görülmüştür (99). Nalbantoğlu S. ve ark.'larının ülkemizde yaptığı 'Türk popülasyonunda Henoch- Schönlein Purpurası ile RAS gen polimorfizmi (ACE I/D, AGT M235T) ilişkisi.' çalışmasında ACE I/D polimorfizminin HSV ile belirgin ilişkili olduğu görülmüştür (113).

Son dönemde yapılan ve HSV hastalığının patogeneğini araştıran çalışmalarda ise bu hastalıkların nedeni olarak IgA1 molekülündeki glikozilasyon bozukluğu gösterildi (27,106). IgA1 molekülündeki glikozilasyon bozukluğu ile IgAN hastalığının yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda ise IgA1'deki siyalizasyon oranının azalmasının bu yatkınlığı etkilediği gösterildi. IgAN hastalarının serumlarındaki IgA1'lerin O-glikanlarında sialil kaplamanın kontrol bireylere göre daha az olduğu saptandı (75). IgA1 glikozilasyon bozukluğunu araştıran diğer çalışmalarda ise IgA1 O-glikanlarının adım adım sentezlendiği görüldü. İlk önce UDP-N-asetilgalaktozamintransferaz 2 tarafından katalizlenerek serin veya treoninlere N-asetilgalaktozamin bağlanır. N-asetilgalaktozamin bağlandıktan sonra Core 1 β 1,3- galaktoziltransferaz tarafından katalizlenerek galaktoz UDP-

galaktozdan N-asetilgalaktozamine aktarılır. Serin veya Treonine önce N-asetilgalaktozamin sonradan da galaktoz eklenmesiyle IgA1 üzerinde O-glikan yapısı oluşur ve bu oluşuma $\alpha 2,3$ -galaktoz ve $\alpha 2,6$ -N-asetilgalaktozamin için spesifik siyaliltransferaz olan ST6GALNAC2 tarafından negatif yüklü siyalik asit eklenir. Eğer galaktoz eklenmesinden önce N-asetilgalaktozamine bir siyalik asit eklenirse bu galaktoz eklenmesini engeller. Sonuç olarak IgA1'in O-galaktozilasyonu sonucunda galaktoz-N-asetilgalaktozamin yerine sialik asit-N-asetilgalaktozamin içeren motifler oluşur. Bu durumda serumda bulunan IgA1'lerdeki bu motiflerden NEU1 tarafından siyalik asit koparıldıktan sonra IgA1'ler diğer immunoglobulinlerle birleşir, dokularda birikir ve sonuçta iltihap oluşturarak HSV nefritine neden olurlar. HSV hastalığının patofizyolojisini anlamak bizlere yeni tedavi yöntemleri sunabilir. Gui Sen ve ark' larının HSV nefritinde ST6GALNAC2 ve NEU1 polimorfizimlerini araştırdıkları çalışmada HSV ile ilişkili NEU1 gen polimorfizmi saptanmamıştır (107).

Bizim çalışmamızda NEU 1 geninin HSV nefriti ile ilişkisi bulunamadı. NEU1 geninin araştırılan bölgelerinde hiçbir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç NEU1 geninin Türk nüfusunda konservatif bir gen olduğunu destekleyebilir. Natori Y. Ve ark' larının yaptığı 'Obez ve diyabetik farelerde anormal asidik siyalidaz aktivitesi' çalışmasında fare epididimal yağ dokusunda NEU1 aktivitesi yüksek saptanırken karaciğerde düşük saptanmıştır. NEU1 aktivitesindeki dalgalanmalar obezitenin bu dokulardaki patolojik durumu ile ilişkili olabilir (114). Maslak HS ve ark' larının yaptığı 'Eritremide glikoprotein siyalizasyonu ve NEU1 ve ST6GAL1 ekspresyonu' isimli çalışmada polisitemia vera tanılı hastaların lenfositlerinde NEU1 ve ST6GAL1 mRNA ekspresyonlarında belirgin artış olduğu saptanmış. NEU1 geninde bulunan nadir değişiklikler aynı zamanda Türk nüfusunda çok nadir rastlanan siyalidaz enzim eksikliği hastalığına neden olmaktadır (115).

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada Henoch-Schönlein Vaskülitı böbrek tutulumu ile nörominidaz 1 geni arasındaki ilişki araştırılmış fakat hasta ve kontrol grubunda NEU1 geninde mutasyon saptanmamıştır. Bu durum NEU1 geninin Türk toplumunda konservatif bir gen olduğunu desteklemektedir.
- Çalışmadaki hasta sayımızın kısıtlı olması, böbrek tutulumunun yeterli histopatolojik kanıtının olmaması çalışmamızın kısıtlı yönleridir.
- Henoch- Schönlein Vaskülitı böbrek tutulumu etyopatogenezi için yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

AMAÇ: Henoch Schönlein Vaskülit (HSV) yaygın görülen bir küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında trombositopenik olmayan purpuranın en sık nedenidir. İnsidansı yılda 14-18/100.000 çocuktur. Sıklıkla karın ağrısı ve artrit eşlik ettiği purpurik döküntü ile karakterizedir. HSV hastalarının yaklaşık %50'sinde asemptomatik mikroskopik hematüriden ciddi ilerleyici glomerülonefrite kadar çeşitlilik gösteren böbrek tutulumu mevcuttur. Henoch schönlein vaskülitinde prognoz açısından belirleyici faktör böbrek tutulumudur. HSV tanılı hastalarda böbrek tutulumunun patogenezinde damar duvarında IgA birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Hücreli lizozomal siyalidaz olan NEU1 geninin IgA molekülünün siyalizasyonunda görevli olduğu ve siyalizasyon basamaklarındaki defektin damar duvarında IgA birikimine neden olduğu bilindiğinden HSV tanılı hastalarda NEU1 geninin ekspresyonu araştırılarak HSV hastalığının oluşumundaki rolü aydınlatılabilir. Bu nedenle çalışmamızda HSV etyopatogenezinde NEU1 geninin rolü ve böbrek tutulumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bölümüne başvuran ya da takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden HSV tanılı hastalar (n=87), hasta grubunu oluşturmuştur. HSV öyküsü olmayan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine anemi vb ön tanımlarla başvurmuş kronik hastalığı olmayan çocuklar (n=50), kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dahiledilen HSV tanılı hastaların böbrek tutulumu olan 50 tanesi ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde NEU1 gen mutasyon analizi yapılmıştır. Tüm HSV tanılı hastaların (n=37) ise demografik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Demografik verileri değerlendirilen hastaların 43'ü erkek hasta (%49,4) ve 44'ü kız hasta (%50,6) grubunu oluşturmaktadır. Çalışmaya dahiledilen hastaların 61'inin (%70,1) böbrek tutulumu mevcuttu. Kontrol grubunda değerlendirilen çocukların %40'ı erkek (n=20), %60'ı (n=30) kızdı. (P=0,486 ki kare testi) Gruplar arasında cinsiyetlere ve yaşa göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,232 ve p=0,201). Hastaların tanıları en sık %31 ile sonbahar mevsiminde konmuştur. Hastaların %21,8'i son iki haftada ÜSYE geçirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %94,3'ünde bağ dokusu hastalığı açısından aile öyküsü saptanmamıştır. Hastaların %9,2'si tanı öncesi tedavi almıştır. Başvuru anında hastaların %41,4'ünde karın ağrısı mevcut iken, %95,4'ünde döküntü, %2,3'ünde ödem ve %31'inde artrit/artralji mevcuttur. Hastaların %60,9'unda başlangıçta böbrek tutulumu, %16,1'inde başlangıçta GIS tutulumu, 27 hastada eklem tutulumu ve 1 kişide de skrotal tutulum saptanmıştır. Hastaların tamamında lökositoklastik vaskülit ile uyumlu cilt biyopsi bulguları saptanmıştır. Hasta grubundan 11 hastaya böbrek biyopsisi yapılmış ve böbrek biyopsisinde IgA nefropatisi ile uyumlu görünüm saptanmıştır. Böbrek tutulumu olan hastaların idrar bulguları (hematüri, proteinüri vb) ile böbrek tutulumu olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). NEU1 geni çalışmasına dahiledilen HSV böbrek tutulumlu hastaların ve kontrol grubunun tamamında NEU1 geninde mutasyon saptanmamıştır.

SONUÇ: Henoch Schönlein Vaskuliti böbrek tutulumu olan çocuk hastalarda NEU1 gen mutasyonu saptanmadı. NEU1 geni ile HSV böbrek tutulumu arasında bağlantı saptanmadı.

ANAHTAR KELİMELE: Henoch-Schönlein Vaskülit (HSV), Nörominidaz 1 (NEU1), İmmunglobulin A (IgA).

ABSTRACT

PURPOSE: Henoch Schönlein Vasculitis (HSV) is a common small vessel vasculitis. It is the most common cause of non-thrombocytopenic purpura in childhood. The incidence is 14-18 / 100.000 children per year. It is often characterized by purpuric rash accompanied by abdominal pain and arthritis. About 50% of HSV patients have kidney involvement as diverse as asymptomatic microscopic hematuria and severe progressive glomerulonephritis. In Henoch schönlein vasculitis, kidney involvement is the determining factor in prognosis. IgA accumulation in the vascular wall is thought to play a role in the pathogenesis of renal involvement in patients with HSV. The NEU1 gene, cellular lysosomal sialidase is involved in the sialylation of the IgA molecule. It is known that the defect in the sialylation steps causes IgA accumulation in the vessel wall. The role of the NEU1 gene in the development of HSV disease can be elucidated by investigating the expression of the NEU1 gene in patients with HSV. For this reason, our study aimed to investigate the role of NEU1 gene in the etiopathogenesis of HSV and its relation with renal involvement.

MATERIALS AND METHODS: Patients who were referred to the Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Pediatric Nephrology Department or who were already followed by our clinic with HSV diagnosis and accepted to participate in the study constituted the patient group (n = 87). Children who have no any chronic disease and applied with preliminary diagnoses such as anemia to the Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Pediatrics Department constituted the control group (n = 50). NEU1 gene mutation analysis was performed in blood samples taken from the control group and 50 of the HSV patients who have renal involvement and included in the

study. Demographic data of all HSV patients (n = 87) were evaluated retrospectively.

RESULTS: Forty three of the patients who have evaluated the demographic data were male and 44 of them were female. Sixty one of the patients who included in the study (70,1%) had renal involvement. In the control group, 40% of the children were male (n = 20), and 60% of the children were female (n = 30) ($P=0,486$ Chi square test). There was no significant difference between groups according to gender and age ($p=0,232$ ve $p=0,201$). Patients' diseases were most frequently diagnosed in the autumn season with 31%. Twenty one comma eight percent of the patients have had URI in the last two weeks. 94,3% of the patients who was participating in the study had no family history of connective tissue disease. 9,2% of the patients received pre-diagnosis treatment. At the time of admission, 41,4% of the patients had abdominal pain, 95,4% had rash, 2,3% had edema and 31% had arthritis / arthralgia. Initially, 60,9% of the patients had renal involvement, 16,1% had GIS involvement, 27 patients had joint involvement and 1 patients had scrotal involvement. All of the patients had skin biopsy findings compatible with leukocytoclastic vasculitis. Renal biopsy was performed in 11 patients from the patient group and IgA nephropathy was observed in the renal biopsy. There was a statistically significant difference between the urine findings (hematuria, proteinuria, etc.) of the patients with renal involvement and those without renal involvement($p<0,001$). No mutation in the NEU1 gene was detected in the all HSV kidney-involved patients and the control group included in the NEU1 genetic study.

CONCLUSION: Neu1 gene mutation was not detected in children with Henoch Schönlein Vaskulitis renal involvement. There was no link between HSV renal involvement and the NEU1 gene.

KEY WORDS: Henoch-Schönlein Vasculitis (HSV), Neurominidase 1 (NEU1), Immunoglobulin A (IgA)



KAYNAKLAR

1. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. in Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2015: 729-29.
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, Buoncompagni A, Lazar C, Bilge I, Uziel Y, Rigante D, Cantarini L, Hilario MO, Silva CA, Alegria M, Norambuena X, Belot A, Berkun Y, Estrella AI, Olivieri AN, Alpigliani MG, Rumba I, Sztajnbock F, Tambic-Bukovac L, Breda L, Al-Mayouf S, Mihaylova D, Chasnyk V, Sengler C, Klein-Gitelman M, Djeddi D, Nuno L, Pruunsild C, Brunner J, Kondi A, Pagava K, Pederzoli S, Martini A, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). 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, 2008; 69: 798
3. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology WB Saunders Company. Philadelphia 2001; 569-79.
4. Athreya BH. Vasculitis in Children. Ped Clin N Amer 1995; 42: 1239-61.
5. Yalçındağ A, Sundel R. Vasculitis in childhood. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 422-7.
6. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphy- Özgür Kasapçopur. Henoch-Schönlein purpurası 129 lactoid Purpura in Children (Schönlein Henoch Syndrome) Am J Dis Child 1960; 99: 833-54.
7. Nan X, Carubelli I, Stamatou NM. Sialidase expression in activated human T lymphocytes influences production of IFN-gamma. J. Leukoc. Biol. 2007 Jan;81(1):284-96. Epub 2006 Oct 6.
8. Stamatou NM1, Liang F, Nan X, Landry K, Cross AS, Wang LX, Pshezhetsky AV. Differential expression of endogenous sialidases of human

monocytes during cellular differentiation into macrophages. FEBS J. 2005 May;272(10):2545-56.

9. Liang F1, Seyrantepe V, Landry K, Ahmad R, Ahmad A, Stamatou NM, Pshezhetsky AV. Monocyte differentiation up-regulates the expression of the lysosomal sialidase, Neu1, and triggers its targeting to the plasma membrane via major histocompatibility complex class II-positive compartments. J Biol Chem. 2006 Sep 15;281(37):27526-38. Epub 2006 Jul 10.

10. Amith SR1, Jayanth P, Franchuk S, Finlay T, Seyrantepe V, Beyaert R, Pshezhetsky AV, Szezewczuk MR. Neu1 desialylation of sialyl alpha-2,3-linked beta-galactosyl residues of TOLL-like receptor 4 is essential for receptor activation and cellular signaling. Cell Signal. 2010 Feb;22(2):314-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.09.038. Epub 2009 Sep 29.

11. Miyagi T, et al. Mammalian sialidases: Physiological and pathological roles in cellular functions Glycobiology. 2012

12. Ranganath P, et al. Novel mutations in the neuraminidase-1 (NEU1) gene in two patients of sialidosis in India. Indian J Med Res. 2012

13. Bilyy RO, et al. Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. J Biol Chem. 2012

14. Jennette JC¹, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.

15. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999; 78: 395-409.

16. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein Henoch purpura. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 125-31.

17. Athreya BH. Vasculitis in Children. Ped Clin N Am 1995; 42: 1239-61

18. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008; 93: 1-8

19. Dedeoglu F, Sundel R. Vasculitis in children. Pediatrics Clinics 2005; 547-575.

20. McCarthy Hugh J, Tizard EJ. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura Eur J Paediatr 2009;1101-2

21. Rosanna Coppo, Alessandro Amore Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Nephrology* 2009 (6th);1111-26
22. Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlen purpura. *Adv Pediatr* 1994p; 41: 163-94.
23. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura: When and how to treat. *J Rheumatol* 1996; 23: 1661-5.
24. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S et al. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 569-72.
25. Bilyy RO, et al. Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. *J Biol Chem*.2012
26. Allen, A.C. Bailey, E.M. and Brenchley, P.E.C. 2001, Mesangial IgA1 in IgAN exhibits aberrant Oglycosylation: Observations in three patients, *Kidney Int*, 60: 969–973pp.
27. Alice, C.S. and John, F., 2003, New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy, *Leicester General Hospital, Leicester*, 24:477–493pp.
28. Hiki, Y., Odani, H. and Takahashi, M., 2001, Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgAN, *Kidney Int*, 59:1077–1085pp.
29. Moldoveanu, Z., Wyatt, R.J. and Lee, J.Y., 2007, Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels, *Kidney Int*, 71: 1148–1154pp.
30. Mestecky, J., Tomana, M. and Crowley-Nowick, P.A., 1993, Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgAN, *Contrib Nephrol*, 104:172–182pp
31. Mattu, T.S., Pleass, R.J. and Willis, A.C., 1998, The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of Nglycosylation on Fc α receptor interactions, *J Biol Chem*, 273:2260– 2272pp
32. Moldoveanu, Z., Wyatt, R.J. and Lee, J.Y., 2007, Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels, *Kidney Int*, 71: 1148–1154pp.
33. Moore, J.S., Kulhavy, R. and Tomana, M., 2007, Reactivities of Nacetylglactosamine-specific lectins with human IgA1 proteins, *Mol Immunol*, 44:2598–2604pp.

34. Novak, J., Tomana, M. and Matousovic, K., 2005, IgA1-containing immune complexes in IgAN differentially affect proliferation of mesangial cells, *Kidney Int*, 67:504–513pp.
35. Scheinfeld N, 2010. İnternet sitesi.
<http://emedicine.medscape.com/article/984105-overview>. Erişim Tarihi: 06.06.2011.
36. G. Smith Management of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatrics and Child Health*. August 2008, 18(8); 358-363
37. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31(5):271-4
38. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol*. 2002 Nov; 29(11):2367-70
39. Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Jun; 23(3):309-23
40. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev*. 2008 Jan; 7(3):179-84
41. Amoli MM, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*. 2004 Feb; 31(2):295-8
42. Tabel Y, Mir S, Berdeli A. Interleukin 8 gene 2767 A/G polymorphism is associated with increased risk of nephritis in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int*. 2011 Jan 15; 4
43. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*. 2002 Jul; 29(7):1404-7
44. Van der Helm-van, M. A.H.M., Smith, A.C., Pouria, S., Tarelli, E., Brunskill, N.J. and Eikenboom, H.C., 2003, Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1, *Br J Haematol*, 122:915–917pp.

45. Zickerman, A.M., Allen, A.C. and Talwar, V., 2000, IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis, *Am J Kidney Dis*, 36: 19pp.
46. Renfrow, M.B., Cooper, H.J. and Tomana, M., 2005, Determination of aberrant O-glycosylation in the IgA1 hinge region by electron capture dissociation Fourier transform-ion cyclotron resonance mass spectrometry. *The Journal of Biological Chemistry*, 280:19136–19145pp.
47. Julian, B.A. and Novak, J., 2004, IgAN: an update, *Current Opin Nephrol Hypertens*, 13:171–179pp
48. Miller ML and Pachman LM. Vasculitis syndromes. Chapter 166: *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th. 2008;1042-48
49. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug; 53(8):2011-9
50. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schönlein purpura. *Chang Gung Med J*. 2004 Mar; 27(3):175-81
51. Soyer T, Egritas O, Atmaca E, Akman H, Oztürk H, Tezic T. Acute pancreatitis: a rare presenting feature of Henoch Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health*. 2008 Mar; 44(3):152-3
52. Acar B, Arikan FI, Alioglu B, Oner N, Dallar Y. Successful treatment of gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov; 23(11):2103
53. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: a review article. *South Med J*. 2007 Aug; 100(8):821-4
54. Trijillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM. Henoch-Schönlein purpura: A diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract* 1996;43: 495- 498.
55. Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525- 1533.
56. Takeda N, Hashimoto K, Kishida K, et al. Possibility of complement activation through the classical pathway in anaphylactoid purpura. *Ann Paed Jab* 1982; 28: 16.
57. Arslan S, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;2: 165- 174.

58. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB. Henoch-Schonlein Purpura. In: Nelson Textbook of Pediatrics, (16th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000;728- 729.
59. Reif S, Jain A, Santiago J, et al. Case report: protein losing-enteropathy as a manifestation of Henoch-Schonlein purpura. Acta Pediatr Scand 1991; 80: 482-485.
60. Katz S, Borst M, Seekri I, et al. Surgical evaluation of Henoch-Schonlein purpura: experience with 110 children. Arch Surg 1991; 126:849-854.
61. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998; 53: 1755-1759
62. Rigante D, Candelli M, Federico G. Predictive factors of renal involvement or relapsing in children with Henoch-Schönlein Purpura. Rheumatol Int 2005; 25:45-8.
63. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow recommended for henochSchönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systemic review. Arch Dis child, 2005; 90:916
64. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr, 2002; 161:196-201
65. Meadow S.R. et al. Schönlein-Henoch nephritis. Q J Med 1972;163:241-58.
66. Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. In: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al., eds. Heptinstall's pathology in of the kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
67. Calvino MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, GonzálezGay MA. Henoch-Schönlein Purpura in children from northwestern Spain: a 20 year epidemiologic and clinical study. Medicine (Baltimore), 2001; 80: 279
68. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and HenochSchönlein nephritis? Kidney International, 2001; 59: 823-834
69. Arslan S. , Saatçi Ü. , Henoch-Schönlein Purpurası, Katkı Pediatri Dergisi, 2: 165- 174, 1995.

70. Behrmann 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.
71. Ateş E. , Bakkaloğlu A. , Saatçi Ü. , Von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes, Arch Dis Child, 70:40-43, 1997.
72. Fujieda M, Oishi N. , Naruse K. , Soluble trombomodulin and antibodies to bovine glomerular epithelial cells in patients with Henoch-Schönlein purpura, Arch Dis Child, 78: 240-244, 1998.
73. Turi S. , Nagy J. , Haszon I. , Plasma factors influencing PGI₂-like activity in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura, Pediatr Nephrol, 3: 61, 1989.
74. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1990; 33:1114-21.
75. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Rheumatol Online J. 2014 Sep 9;12:41. doi: 10.1186/1546-0096-12-41. eCollection 2014.
76. Altug U, Ensari C, Sayin DB, Ensari A. MEFV gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. Int J Rheum Dis. 2013 Jun;16(3):347-51. doi: 10.1111/1756-185X.12072. Epub 2013 May 23.
77. Tizard E.J. , Henoch-Schönlein purpura, Arch Dis Child; 80: 380-383, 1999
78. Kraft D.M, McKee D. , Scott C. , Henoch-Schönlein purpura: a review, Am Fam Physician, 58: 405-408, 1998
79. 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.
80. Homo sapiens açıklaması yayın 107, GRCh38.p2 (NCBI)
81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000434.3
82. Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun RP, Wei DE. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. Afr Health Sci. 2013; 13: 94-99.

83. Tabel Y, Callak Inanc F, Gumus Dogan D. Clinical features of children with Henoch-Schonlein Purpura: Risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis*, 2012; 6: 269-274.
84. Watson L, Richardson AR, Holt RC, Jones CA, Beresford MW. Henoch Schonlein purpura – A 5-year review and proposed pathway. *PLoS ONE*, 2012; 7.
85. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. Henoch-Schönlein Purpura in Northern Spain: Clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 106-113.
86. Dönmez O, Sargın Yıldırım N, Durmaz O. Henoch Schönlein purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi*, 2011; 9: 63-67
87. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphlactoid Purpura in Children (Schönlein Henoch Syndrome) *Am J Dis Child*. 1960; 99: 833-54 20.
88. Maggiore G, Martini A, Grifeo S. Hepatitis B virus infection and Henoch-Schönlein Purpura. *Am J Dis Child*. 1984; 138:681-682
89. Mao Y, Yin L, Huang H. Henoch–Schonlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement. *J Int Med Res*, 2014; 42(4): 1043-1049.
90. Almeida JLJ, Campos LMA, Paim LB. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *JPediatr*, 2007; 83(3): 259-266.
91. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow recommended for henochSchönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systemic review. *Arch Dis child*, 2005; 90:916.
92. McCarthy HJ, Tizard EJ. Diagnosis and management of henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2010; 169: 643-650.
93. Gürses D, Parlaz N, Bor-Küçükataı M, Küçükataı V, Erken G. Evaluation of oxidative stress and erythrocyte properties in children with Henoch-Shoenlein purpura. *Iran J Pediatr*, 2014; 24(2): 166-172.

94. Pan Y, Ye Q, Shao WX, Shang SQ, Mao JH, Zhang T, Shen HQ, Zhao N. Relationship between immune parameters and organ involvement in children with Henoch-Schonlein purpura. *PLoS One J*, 2014; 16.
95. Elmas AT, Tabel Y. Platelet counts in children with Henoch–Schonlein purpura—relationship to renal involvement. *J Clin Lab Analysis*, 2014.
96. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C. Prognosis of henoch-Schönlein purpura in children. *Br Med J*, 1977; 2: 11.
97. Gerdalia A. Henoch Schönlein Purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 195-202 (26).
98. Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525- 1533
99. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Sep 9; 12: 41. doi: 10.1186/1546-0096-12-41. eCollection 2014.
100. Assadi, F. Childhood Henoch Schönlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. *Iran J Kidney Dis*, 2009; 3(1): 17-21
101. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, Zabet MT, Maire I, Pshezhetsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat*. 2003 Nov; 22(5):343-52.
102. Jean-Claude D, Ineke J, Ten B. and Jan J.W, 2001, What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis, University of Amsterdam, 11p.
103. He, X., Zhao, P., Kang, S., Ding, Y., Luan, J., Liu, Z., Wu Y. and Yin, W., 2012, C1GALT1 Polymorphisms are Associated with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis, Wuhan Children's Hospital, Hongkong, 9p.
104. Scolari F. 1999. Familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 12:213–219.
105. Scolari F. 2003. Inherited forms of IgA nephropathy. *J Nephrol* 16:317–320

106. Li, G.S., Zhang, H., Lv, J.C., Shen, Y. and Wang, H-Y., 2007, Variants of C1GALT1 Gene are Associated with the Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy, Chinese National Human Genome Center, Beijing, China, 5p.
107. Gui-Sen, L., Li, Zhu., Hong, Z., Ji-Cheng, L., Jia-Xiang, D., Ming-Hui, Z., Yan, S. and Hai-Yan, Wang., 2007, Variants of the ST6GALNAC2 Promoter Influence Transcriptional Activity and Contribute to Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy, Human Mutation, 28(10),950-957pp.
108. Zeng HS, Xiong XY, Chen YY, Luo XP. Gene polymorphism of vascular endothelial growth factor in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2009 Jun;11(6):417-21.
109. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Pérez BS, Castañeda S, Llorca J, Ortego-Centeno N, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Palmou N, Miranda-Fillooy JA, Parejo AN, Argila D, Sánchez-Pérez J, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madrigal JM, Galíndez-Aguirregoikoa E, Ocejón-Vinyals JG, Martín J, Blanco R, González-Gay MA. Role of PTPN22 and CSK gene polymorphisms as predictors of susceptibility and clinical heterogeneity in patients with Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis).
110. Yu HH, Liu PH, Yang YH, Lee JH, Wang LC, Chen WJ, Chiang BL. Chemokine MCP1/CCL2 and RANTES/CCL5 gene polymorphisms influence Henoch-Schönlein purpura susceptibility and severity.
111. Xu H, Li W, Fu H, Jiang G. Interferon-gamma gene polymorphism +874 (A/T) in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura.
112. Wang JJ1, Shi YP, Huang Y, Wu C, Li XC. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with Henoch-Schonlein purpura nephritis in children.
113. Nalbantoglu S, Tabel Y, Mir S, Serdaroğlu E, Berdeli Association between RAS gene polymorphisms (ACE I/D, AGT M235T) and Henoch-Schönlein purpura in a Turkish population.
114. Natori Y, Ohkura N, Nasui M, Atsumi G, Kihara-Negishi F. Acidic sialidase activity is aberrant in obese and diabetic mice. Biol Pharm Bull. 2013;36(6):1027-31.
115. Maslak HS, Kostiuk OV, Minchenko DO, Brazaluk OZ, Shevtsova AI, Minchenko OH. Glycoprotein sialylation and NEU1 and ST6GAL1 expressions in erythremia. Fiziol Zh. 2014; 60(5): 14-22.

