



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
(Klinik Eğitim Sorumlusu: Uzm. Dr. Özgöl Yiğit)

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI'NDA SİSTEM
TUTULUMLARININ ERKEN SAPTANMASINDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdulrahman ÖZEL

TEZ DANIŐMANI

Uzm. Dr. Özlem BOSTAN GAYRET

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Doktorluğun sadece bir meslek olmadığını aklıma kazıyan, meslek aşkıyla bana ilham veren, asistanlığım süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Uzm. Dr. Özgül YİĞİT'e,

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve baş asistanımız Uzm. Dr. Özlem BOSTAN GAYRET'e,

Desteği, çalışkanlığı ve zarafeti ile hep yanımda olan baş asistanımız Uzm. Dr. Meltem EROL'a,

Tanıştığımız günden itibaren bana yeni bakış açıları sağlayan, eğitimime ve hayatıma nice katkıları olan Doç. Dr. Emrah CAN ve Uzm. Dr. Sertaç HANEDAN ONAN ve Uzm. Dr. Hikmet Tekin NACAROĞLU'na,

Dört seneyi iyisi ve kötüsüyle birlikte geçirdiğim eş kıdemlerim Dr. Ahmet ŞENER ve Dr. Övgü BÜKE'ye

En sıkıntılı anlarımda bana destek verip üzüntümle üzülen sevincimle sevinen değerli eşim Nurcan'a ve destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim, istediğim mesleği yapabilmemi mümkün kılan canım annem ve meslektaşım babama,

Teşekkürlerle...

Dr. Abdulrahman ÖZEL

İstanbul- 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI.....	3
2.1.1. TANIM VE SIKLIK.....	3
2.1.2. ETYOLOJİ.....	3
2.1.3. HİSTOPATOGENEZ	5
2.1.4. KLİNİK BULGULAR.....	7
2.1.4.1. Cilt bulguları.....	7
2.1.4.2. Eklem bulguları	8
2.1.4.3. Gastrointestinal bulgular.....	8
2.1.4.4. Renal bulgular.....	9
2.1.4.5. Diğer genitoüriner bulgular	10
2.1.4.6. Diğer nadir bulgular:.....	11
2.1.4.6.1. Santral sinir sistemi	11
2.1.4.6.2. Akciğer tutulumu.....	11
2.1.4.6.3. Kalp tutulumu.....	11
2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI	12

2.1.6.	RADYOLOJİK BULGULAR	13
2.1.7.	TANI VE TEDAVİ.....	14
2.1.7.1.	Ayırıcı tanı	14
2.1.7.2.	Tanı	15
2.1.7.3.	Tedavi	16
2.2.	ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH).....	17
3.	MATERYAL VE METOD.....	20
3.1.	İstatistiksel Değerlendirme	20
4.	BULGULAR.....	22
5.	TARTIŞMA	28
5.1.	Sonuç.....	31
6.	SONUÇ.....	32
7.	KAYNAKLAR	33

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri	22
Tablo 2.	Hastaların klinik özellikleri	22
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubu hemogram parametreleri	24
Tablo 4.	GİS tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması	25
Tablo 5.	Renal tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması	26
Tablo 6.	Artriti olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması	27

KISALTMALAR

OTH (MPV)	: Ortalama Trombosit Hacmi
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
GİS	: Gastrointestinal sistem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
HLA	: İnsan Lokosit Antijeni
İTP	: İmmun Trombositopenik Purpura
RA	: Romatoid Artrit
GN	: Glomerülonefrit
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ANA	: Anti Nötrofilik Antikor
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
EEG	: Elektro Ensefalo Grafi
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
Mg	: Mikrogram
µg/dl	: Mikrogram Desilitre
µmol/L	: Mikromol Litre

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI'NDA SİSTEM TUTULUMLARININ ERKEN SAPTANMASINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir olup genellikle selim seyirli olmasına rağmen nadiren intestinal ve renal tutulumla bağlı ağır komplikasyonlar görülebilir. Çalışmamızda HSP in sistem tutulumlarını erken saptamada ortalama trombosit hacminin (OTH) değerini araştırmayı planladık.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2013 ve Aralık 2016 tarihleri arasında HSP tanısı alan 119 hasta ve 75 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve başvuru günündeki sistem tutulumları yönünden fizik muayeneleri, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, dışkıda gizli kan tetkiki dosyalarından kaydedildi.

Henoch-Schönlein Purpurası tanısı alan 119 hastanın 75'i erkek, 44'ü kız olup yaş ortalaması $7,82 \pm 3,01$ yıl idi. Kontrol grubunu ise 37'si kız ve 38'i erkek olan 75 çocuk oluşturmakta ve ortalama yaş $8,55 \pm 3,09$ yıl idi. Hastaların 41'inde intestinal tutulum (% 34,45), 35'inde renal tutulum (% 29,41), 21'inde artrit (% 17,65) tespit edildi. GİS tutulumu olan hastaların tamamında karın ağrısı varken, gaitada gizli kan 36 olguda (% 30,25), proteinüri 10 olguda (% 8,4), hematüri 32 olguda (% 26,89) saptandı.

GİS tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,58 \pm 1,05$, GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,88 \pm 1,17$ idi. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,170$).

Renal tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,66 \pm 1,08$, renal tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,83 \pm 1,16$ idi. Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,461$).

Artriti olan hastaların ortalama OTH değeri $6,83 \pm 1,1$, artriti olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,77 \pm 1,15$ idi. Artriti olan ve olmayan hastaların

OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,833).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda intestinal ve renal tutulumu, artriti olan hastalarda OTH değeri, bu tutulumların olmadığı hastalardan farklı olmadığı görülmüştür. HSP’de sistem tutulumlarını erken saptanmada OTH’nin laboratuvar parametresi olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.



EVALUATION OF MEAN PLATELET VOLUME IN EARLY DETECTION OF SYSTEM INVOLVEMENT IN HENOCHE SCHONLEIN PURPURA

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common vasculitis in childhood, and although it is usually a benign vasculitis, severe complications due to intestinal and renal involvement are rarely seen. In our study, we planned to investigate the mean platelet volume (MPV) value of early detection of HSP systemic involvement.

Between January 2013 and December 2016, 119 patients with HSP diagnosis and 75 healthy controls were enrolled in the Bağcılar Training and Research Hospital Pediatrics Clinic at Health Sciences University. Physical examinations, complete blood count, complete urine examination, and secret blood examination files on stool were recorded for the age, sex, and systemic involvement of the patients on the day of admission.

Of the 119 patients who were diagnosed with Henoch-Schonlein Purpura, 75 were males and 44 were females and the mean age was 7.82 ± 3.01 years. The control group consisted of 75 children with 37 girls and 38 boys with a mean age of 8.55 ± 3.09 years. Forty-one patients had intestinal involvement (34,45%), 35 had renal involvement (29,41%), and 21 had arthritis (17,65%). In all patients with gastrointestinal involvement, abdominal pain was found in 36 cases (30.25%), proteinuria 10 cases (8.4%) and hematuria 32 cases (26.89%) in the stool.

The mean MPV value of the patients with GI involvement was 6.58 ± 1.05 , and the mean MPV value of the patients without GI involvement was 6.88 ± 1.17 . There was no statistically significant difference between the mean MPV scores of patients with and without GIS involvement ($p = 0,170$).

The mean MPV value of patients with renal involvement was 6.66 ± 1.08 and the mean MPV value of patients without renal involvement was 6.83 ± 1.16 . There was no statistically significant difference between the MPV averages of patients with and without renal involvement ($p = 0.461$).

The mean MPV value of patients with arthritis was 6.83 ± 1.1 , and the mean MPV value of patients without arthritis was 6.77 ± 1.15 . There was no statistically significant difference between the MPV averages of patients with and without arthritis ($p = 0.833$).

In conclusion, in our study, MPV values in patients with intestinal kidney and joint involvement were not different from those without systemic involvement. We think that MPV can not be used as a laboratory parameter for early detection of systemic involvement in HSP.

Anahtar kelimeler: hsp, mpv, trombosit, vaskülit



1. GİRİŞ ve AMAÇ

En sık görülen çocukluk çağı vaskülitleri olan Henoch-Schonlein purpurası (HSP) çoğunlukla tedavisiz düzelirken, nadiren hastalık seyrinde komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır ve uzun dönem prognoz böbrek tutulumunun derecesine bağlıdır (1).

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) trombositopeni olmaksızın palpabl purpura, kolik şeklinde karın ağrısı, artrit ve/veya artralji şeklinde eklem tutulumu ile mikroskopik hematüriden akut glomerulonefrite kadar değişen böbrek tutulumu olan sistemik bir vaskülitlerdir. En sık 5-15 yaşları arasında ve erkeklerde kızlara göre 1,5 kat daha fazla görülür (1,2). Toplumda görülme oranı 10-20.4/100.000 olarak tahmin edilmektedir (3).

Hastalığın ortaya çıkması mevsimsel farklılık gösterip özellikle son bahar ve kış aylarında ve üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası daha sık gözlenir. Enfeksiyöz ajanların, özellikle de beta-hemolitik streptokokların hastalığı tetiklediği bilinmektedir. Bunun dışında Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae ve aşılar en sık suçlanan diğer predispozan faktörlerdir (1,2).

Çeşitli antijen uyarılarıyla oluşan sistemik dolaşımda bulunan immünokompleksler kapiller duvarda birikip kompleman sistemini aktive etmekte, kemotaksis meydana gelmekte, PNL (polimorfonükleer lökosit) göçü oluşmakta, degranülasyon sonucu polimorfonükleer lökositler parçalanıp (lökositoklasis) damar duvarı ve çevresinde destrüksiyon meydana gelmektedir (3,4). Damarlarda yaygın olarak IgA birikimi olması, IgA ile ilgili bağışıklık sistemi cevabının hastalığın patogeneziinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber hastalığın kesin patogenezi tam olarak bilinmemektedir (1,2).

HSP tanısı klinik bulgulara dayanır. HSP'de laboratuvar bulguları olarak trombositoz, lökositoz, orta derecede anemi, CRP, sedimentasyon yüksekliği olmakla birlikte HSP için spesifik değildir (5) Ayrıca HSP'deki multisistem tutulumu öngören özgül laboratuvar yoktur. Hemogram parametreleri nötrofil-lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (OTH) ucuz ve kolay ulaşılabilen parametreler olması nedeniyle son yıllarda HSP ve diğer inflamatuvar hastalıkların tanısında ve

linik bulguların Şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (6, 7, 8, 9,10).

Bu alıŐmada HSP'li hastalarda sistem tutulumları erken saptamada ortalama trombosit hacmini değerlendirmeyi amaçladık.

Keywords: hsp, mpv, platelets, vasculitis



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HENoch-SCHÖNLEİN PURPURASI

2.1.1. TANIM VE SIKLIK

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) etyolojisi tam olarak bilinmeyen, özellikle cilt olmak üzere gastrointestinal sistem, böbrekler, eklemler ile daha nadir olarak diğer organ ve sistemlerin etkilendiği bir lökositoklastik küçük damarları tutan sistemik bir vaskülitidir. HSP sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda görülür bu yüzden HSP çocukluk çağı hastalığı olarak değerlendirilir ve bu görülen trombositopenik olmayan purpuranın en sık sebebidir (3,5,8,11,14).

Henoch schönlein purpurası hastalığı “Alerjik purpura”, “Alerjik vaskülit”, “Anafilaktoid purpura”, “Romatoid purpura”, “Lökositoklastik vaskülit” ve “Peliosis romatika” olarak da adlandırılmıştır (11,14).

İlk olarak Heberden 1806’da Robert Willan 1808’de HSP’ye bulgularına uyan olgular bildirmiştir. 1837’de Johan Schönlein artalji ve purpuranın birlikteliğini “peliosis rheumatica” olarak adlandırmış olup bulgulara sık olarak idrarda çökeltilerin eşlik ettiğini tespit etmiştir.1868’de Eduard Henoch hastalığın gastrointestinal tutulumuyla beraber ciddi renal bulgularını tanımlamıştır (34,37,39,57). “The American Collage of Rheumatology” (ACR) tarafından (1990) ve daha sonra EULAR/PreS (2005) tarafından HSP tanı kriterleri belirlenmiştir (5,27).

HSP esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve erkeklerde kızlardan 1.5-2 kat daha fazla görülür (1,2,5). Toplumda görülme oranı 10-20.4/100.000 olarak tahmin edilmektedir (37,39,46,57).

2.1.2. ETYOLOJİ

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Farklı antijenik uyarımlarla oluşan immünkomplekslerin meydana getirdiği immünopatolojik süreçle oluştuğu kabul görmektedir. Sürekli immünsüpresif tedavi altında iken tipik bulguları ile HSP geçiren olguların varlığı asıl tetikleyicinin bağışıklık sistemindeki bir bozukluk olmayıp, bir enfeksiyon etkeninin tetiklediği immünolojik yanıtın hastalığa yol açtığını düşündürmektedir (1,3,5,11,14,15,16,17,18).

İnfeksiyon ile tetiklenmede 4 patojenik mekanizma hipotezi belirtilmektedir (11,19).

1) Moleküler benzerlik hipotezi: Mikroorganizmalar, insan küçük damarları ile benzer epitoplara paylaşır. Bu patojenlerin invaze olması ile hücre ve humoral immün cevap başlar ve damarlar ile reaksiyona girer.

2) Seyirci aktivasyon hipotezi: Patojen başlangıçta, hücre ve doku hasarı oluşturan non-spesifik inflamasyon başlatır. Daha sonra sekestre otoantijenler gelişir.

3) Kendini değiştirme hipotezi: İnvazif mikroorganizmalar, doğrudan vasküler protein ile reaksiyona girer ve neo-antijen oluşturur. Daha sonra immün reaksiyon aktive olur.

4) Süperantijen hipotezi: Streptokok gibi bazı bakteriler ve virusler süperantijen taşımaktadırlar ve bunlar direkt aktive T hücreleri ile etkileşir. Sonuç olarak HSP gelişimi için tek bir ortak antijen yoktur.

HSP tanısı almış hastaların 2/3' ünde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olması, solunum yolu enfeksiyonlarının yoğun olarak görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında HSP'nin daha sık görülmesi enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisinin bir göstergesi olmakla beraber bu birlikteliğin kış aylarında ÜSYE sıklığındaki genel artışa bağlı bir rastlantı olup olmadığı ise belirsizdir. En fazla suçlanan enfeksiyon etkeni **streptokoklardır** (30).

Streptokok enfeksiyonları ile ilişkisi yanında adenovirüs, parvovirüs, yersinia, legionella, varicella zoster, mycoplasma pneumoniae, bartonella henselae, epstein-barr virus, mycobacterium tuberculosis, campylobacter jejuni, hepatit A ve B virüs, salmonella, shigella, coksackie virüs, rubeola, rubella, toksocara canis, entamoeba histolytica, parainfluenza virüs, haemophilus influenzae enfeksiyonları sonrasında da geliştiği bildirilmiştir (26,30).

Diğer etyolojik faktörler; aşılarda (kızamık, tifo, paratifo, kolera, sarı humma), besin allerjileri, böcek ısırıkları, ilaçlar (penisilin, kinidin, salisilat, kolşisin, indometazin, ampisilin, lisinopril, fenasetin, eritromisin, enalapril, sülfonamidler, tetrasiklin, losartan, vankomisin, difenhidramin, allopurinol), FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) ve soğuk olarak sıralanabilir (1,4,5,21).

HSP hastalığında genetik geçiş gösterilememiştir. Hastaların aile hikayesi negatiftir ancak aile bireylerinden birinde HSP görülürken diğeri bireyde IgA nefropatisi görülebilir (4,22). Ayrıca HLA-DRB1*07 geni HSP'li hastalarda yüksek bulunmuştur (47).

Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir. Ayrıca immün kompleksler, monosit ve granüositler gibi inflamatuvar hücrelere, yüzeylerinde bulunan Fc reseptör aracılığı ile bağlanarak, sitokin ve enzim salınmasına ve hücre aktivasyonuna direkt olarak yol açabilirler (21).

Burada bazal membrana ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollajenaz) dış ortama salarak doku zedelenmesini başlatır.

Aktive nötrofillerden salınan lökotrien B4 artmış nötrofil kemotaksisi, agregasyonu ve plazma eksudasyonu ile inflamasyonu artırır. Endotelial fosfolipaz A2 aktivasyonu ile araşidonik asit yıkılarak, doku kaynaklı iltihabi mediatörlerin (prostaglandin, tromboksan, lökotrien) salınımı artar. Sonuçta tüm bu mekanizmalar vasküler nekroza neden olur (13,21,23).

2.1.3. HİSTOPATOGENEZ

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte IgA'nın HSP'nin etyopatogenezinde çok önemli oranda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu düşüncenin ortaya çıkma sebebi artmış IgA konsantrasyonu, dolaşan IgA immün komplekslerin varlığı, IgA romatoid faktör, IgA fibronektin kompleksi, IgA içeren periferik kan lenfositleri, IgA oluşumunu içeren immüno regülatör anormallikler olarak sayılabilir (23). Son yıllarda yapılan çalışmalarda HSP gelişiminde rol alan IgA'nın anormal yapıda olan IgA1 olduğu bildirilmektedir (15,16,17,18,21,24).

Deri, böbrek ve gastrointestinal bulgular aseptik vaskülit sonucu oluşmaktadır. Hastalıktan etkilenen damarların çevresi PNL, mononükleer hücreler, eozinofiller ve eritrositlerle sarıdır. Patognomonik bulgu olarak **lökositoklisis** yani parçalanmış lökositlerin varlığı gözlenir (25).

Glomerüler lezyonlarda gösterilen IgA ve C3 depolanması hastalığın immün komplekslerle geliştiğini düşündürmektedir. Dolaşan immün kompleksler damar duvarında vasküler geçirgenliğin arttığı yerlerde birikerek kompleman sistemini

aktive eder ve inflamasyon süreci başlar (26,27). HSP'li olgularda C2 eksikliği, homozigot null C4 fenotip ve C4b eksikliği gibi kompleman bozukluklarının bildirilmesi komplemanın alternatif yoldan aktive olduğunu düşündürür. Bu görüşü HSP'li çocukların 1/3ünde düşük CH50 ve properdin düzeyi ile normal C1q, C4 ve C3 düzeylerinin varlığı güçlendirir (28). Fakat yapılan birkaç çalışmada düşük serum C1q ve C4 düzeylerinin bildirilmesi bazen klasik yolun da aktive edilebildiğini göstermektedir (29).

Kompleman yıkım ürünlerinin (C3a, C5a) kemotaktik etkisi ile olay yerine PNL infiltrasyonu gerçekleşir. Bu PNL'lerin çeşitli enzim ve serbest oksijen radikallerini salgılaması ile vasküler sellüler matrikste ve çevre dokularda yıkım meydana gelir. Buradaki oluşum mekanizması, degranülasyon gelişikten sonra PNL'lerin hücre çekirdeklerinin parçalanmasıdır (30,31).

Derinin lezyonlu ve sağlam kısımlarından alınan biopsi örneklerinin direkt immunfloresan mikroskopi ile incelenmesinde %70'den fazlasında IgA ve C3 birikimi gösterilebilir. Bunların dışında diğer Ig'ler, fibrin, fibrinojen birikimi de bulunabilir (17,32).

Henoch-Schönlein Pururasında rutin koagülasyon testleri genellikle normaldir. Bununla beraber bazı çalışmalarda faktör XIII (FXIII) düzeyinde düşüklük, kapiller rezistansta hafif azalma ve trombosit fonksiyonunda kazanılmış bozukluk saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise HSP hastalarının bir kısmında koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve fibrinolitik sistemde bozukluk olduğu vurgulanmıştır (24-31).

HSP'de primer renal lezyon endotelial ve mezenkimal hücrelerin her ikisini de tutan proliferatif glomerulonefrittir. Mezengial hücrelerde ve matrikste fokal ve segmental tutulum vardır. Glomerüllerde PNL infiltrasyonu vardır. En yaygın görülen lezyon hafif, fokal ve segmental mezengial proliferasyondur (15,26,37,39).

HSP çocukluk çağında görülen kresentik glomerulonefritin en sık sebeplerindendir. %50'nin üzerinde kresent oluşumu kötü prognoz göstergesidir (34,35,37,46).

HLA-DRB1*07 gen lokusu, HSP'li vakalarda kontrol grubuna oranla çok yüksek saptanmıştır (3,15). HLA-B35 ise renal komplikasyonların gelişmesinde rol

oynayan bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (37). IL-8 gen polimorfizmine sahip bazı HSP olgularında da renal hastalık gelişimine yatkınlık gözlenmiştir (38). ICAM-1 lokusundaki 469. kodon polimorfizminin, ciddi gastrointestinal komplikasyonlara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (46).

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Henoch Schönlein pururasının klinik bulguları palpabl purpura şeklinde cilt lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu sonucu karın ağrısı ve böbrek tutulumu sonucu oluşan hematüri ile karakterizedir (5).

HSP tanıyı klinik olarak alırken nadiren cilt biyopsisiyle tanının desteklenmesi gerekir. Klinik bulgular yaşla paralel değişiklik gösterir. Örnek olarak böbrek tutulumu iki yaşından küçük çocuklarda büyüklere oranla daha nadir görülür, ancak bu yaş grubunda subkutan ödem daha sık olarak karşımıza çıkar. İki yaşın altında böbrek tutulumu %23, gastrointestinal tutulum %29, artrit %56, saçlı deri ödemi %59, diğer doku ödemleri %71 olarak bildirilirken, iki yaş üstünde ise bu değerler böbrek için %43, gastrointestinal sistem için %75, artrit için %73, saçlı deri ödemi için %19, diğer doku ödemleri için %51 olarak bildirilmiştir. HSP olgularının çoğunluğu monofazik (%80), çok az bir kısmı da polifazik (%10-20) ve kronik (%5) bir gidiş gösterir (40,41,42). İleri yaşlarda ağır bir tablo görülmesine karşın özellikle iki yaş altında çok daha hafif bir klinik gidiş görülmektedir (1,5,16,17,28,43).

Henoch Schönlein pururası akut olarak başlayabileceği gibi yalnızca birkaç belirtinin aynı anda ya da haftalar, aylar içinde sinsi bir şekilde ardarda ortaya çıkmasıyla da başlayabilir. Klinik semptomlar küçük damar hasarının lokalizasyonlarına bağlı olarak görülürler (2,3). Hastalık ortalama 4-6 hafta kadar sürer. Olguların yaklaşık yarısında, çoğunlukla ilk 6 hafta içinde bulgular yineleyebilir. Nadiren 7 yıla kadar yineleyen olgular bildirilmiştir (21,44).

2.1.4.1. Cilt bulguları

Palpabl purpura: Palpabl purpura olarak adlandırılan cilt döküntüsü hastalık için tipiktir ve genelde tanı koymaya yardımcıdır. Klasik lezyonlar başlangıçta pembe, basmakla solan makulopapüler döküntü tarzında olup daha sonra basmakla kaybolmayan peteşi, purpura en sonunda palpabl purpuraya dönüşür. Purpurik alanlar kırmızıdan mora doğru renk değiştirir. Pas rengi ve kahverengiye döndükten

sonra solarak kaybolur. Döküntüler 3-4 gün içinde solarken yerlerinde gelişen koyu kahverengi lekeler 10-15 gün kadar sürer. Bazı hastalarda yeni döküntüler 3-4 aya kadar ortaya çıkabilir. Nadiren lezyonlar peteşial, ürtikeryal, büllöz özellik gösterebilir. Sonrasında büller bir alanda birleşerek yüzeysel ülserler oluşturabilir. Ciddi vakalarda hemorajik purpura ve nekrotik lezyonlar ön planda olabilir. Ayrıca eritema multiforme veya eritema nodosum şeklinde lezyonlara da rastlanabilmektedir. Lezyonlar kaşıntılı olabilir (22,45). Döküntü, simetrik olarak özellikle kalça, ayaklar ve dirseklerin ekstansör yüzleri gibi basıya maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar (5,11,22,47). Döküntü daha da yayılıp yüz ve gövdede de görülebilir. Döküntülerin özellikle gluteal alanın altında bulunması, gün içinde aktiviteye bağlı olarak artması sık rastlanan bir özelliktir (3,5).

Ödem: Saçlı deride, alt ekstremitelerde ve ellerde yumuşak doku şişliği görülebilir (21,47). Bazen döküntüden önce ortaya çıkabilen bu şişlikler, anjioödeme bağlı olarak gelişir, proteinüri varlığı veya şiddetiyle ilişkili olmayıp basmakla iz bırakmaz (1,2,3). Daha nadir olarak özellikle de küçük yaşlarda göz kapakları, dudaklar, el veya ayak sırtı, kulaklar, sırt ve perinede lokalize ödem hatta tüm ekstremitelerde geçici şişlik ve duyarlılık gözlenebilir (21).

2.1.4.2. Eklem bulguları

Henoch Schönlein purpuralı vakalarda eklem tutulumu akut artrit ya da artralji olarak ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık % 25 olguda döküntüden önce ilk bulgu olarak akut artrit veya artralji görülebilir. Sık olarak dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve el bilekleri tutulur. Eklem tutulumu geçici ise de aktif hastalık boyunca yeniden belirginleşebilir. Sekel bırakmadan iyileşir (15,16,17,18,19,20).

2.1.4.3. Gastrointestinal bulgular

HSP'li olgularda genel olarak karın ağrısı şeklinde başlayıp en sık intermitan kolik tarzında ağrı görülür (1,2,3,33). Genelde döküntülerin başlamasıyla beraber ilk hafta içersinde ortaya çıkar (1,2). Kusma, ishal, göbek çevresinde akut batını düşündürülen karın ağrısı ve kanlı gaita görülebilir. Karın ağrısı hastaların % 15-40'ında döküntüden önce başlayabilir (33,42,49,64).

Ağır GİS komplikasyonları olguların yaklaşık olarak % 5'inde görülüp ve çoğunlukla döküntüden sonra ortaya çıkar. En sık karşılaşılan ağır klinik tablo

invajinasyon olmak üzere barsakta iskemi, nekroz, perforasyon, fistül oluşumu, geç ileal striktür, akut apandisit, masif üst GİS kanama, pankreatit, safra kesesi hidropsu ve psödomembranöz kolit görülebilir. Cerrahi konsültasyonu gerekir. (33,42,49,64).

HSP’de nadiren gastrointestinal sistemden protein kaybı ile seyreden “protein kaybettiren enteropati” görülebilir (3,5).

2.1.4.4. Renal bulgular

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir (15). HSP’da böbrek tutulumunun insidansı ve şiddeti değişkenlik gösterir. Farklı yayınlarda renal tutulumun %20-80 olduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın renal tutulumun farklı kriterlerle tanımlanması ve mikroskopik hematüriyi tespit için farklı yöntemlerin kullanılmasından dolayı olduğu düşünülür (39,46). Renal tutulumun %80’i hastalığın ilk bir ayında görülür. Geri kalanı sonraki iki ay içinde görülürken % 3’ünde döküntüden aylarca önce ve küçük bir kısmında döküntüden yıllar sonra başlayabilir (37,39,46).

HSP’ de böbrek tutulumu klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre sınıflandırılır;

grup 1: mikroskopik hematüri,

grup 2: makroskopik hematüri,

grup 3: hafif proteinüri(> 20 mg/m²/saat +/- hematüri),

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

grup 5: nefrotik sendrom (40 mg/m²/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem),

grup 6: mikst nefritik / nefrotik sendrom (37,48).

HSP de izole mikroskopik hematüri görülebileceği gibi proteinüri, makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, akut yada kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ortaya çıkabilir. İdrarında anormallik olan çocukların %80’i ilk 4 hafta içinde, diğerlerinin birçoğu da sonraki 8 hafta içinde tanınırken küçük bir grup hasta, diğer belirtiler kaybolduktan aylar hatta yıllar sonra görülebilmektedir (3,5,8). Bu sebeple tüm HSP hastaları idrar bulguları açısından ilk

6 ay haftada bir, sonraki 3 yıl süresince de ayda bir takip edilerek böbrek tutulumu açısından gözlem altına alınmalıdırlar (15,57).

HSP’de böbrek biyopsi yapılması gereken durumlar:

1. Başlangıç dönemde akut böbrek yetersizliği/nefritik sendrom olması
2. 4 hafta devam eden normal böbrek fonksiyonuyla beraber nefrotik sendrom olması
3. Kendiliğinden düzelmeyen 4–6 hafta süren nefrotik düzeyde proteinüri (idrar protein/kreatinin >250 mg/mmol) olması
4. 3 aydan daha fazla süren persistan proteinüri (idrar protein/kreatinin >100 mg/mmol) olması
5. Artmış kreatinin, hipertansiyon veya oligürinin olması durumlarında böbrek biyopsisi önerilmektedir (37).

Böbrek biyopsi HSP nefriti sınıflandırması “International Study of Kidney Disease in Childhood” (ISKDC) tarafından oluşturulmuştur (34,39,46,48).

Son dönem böbrek yetmezliği genel olarak hastalığın başlamasından sonraki ilk 3 yıl içinde gelişmektedir ancak 15 yıl sonrasında ortaya çıkan vakalarda mevcuttur. Böbrek tutulumunun şiddeti ile böbrek dışı bulguların şiddeti arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı konusu tartışmalıdır (15,33,34,57).

Gastrointestinal sistem tutulumu özellikle renal tutulumla bağlantılı olup ağır GİS bulguları ve kalıcı döküntüler nefropati gelişimi açısından risk faktörüdür (64).

Klinik bulgulara paralel olarak, renal histopatoloji minimal değişikliklerden ağır kresentik glomerülonefrit görünümüne kadar çeşitli tablolar sergileyebilir. Elektron mikroskopide mezengial, subendotelial ve subepitelial depolanmalar görülebilir. İmmüno Floresan çalışmalarında IgA, C3, fibrin, IgG, properdin ve IgM içeren yaygın glomerüller depolanmalar ortaya çıkmaktadır. Henoch Schönlein purpurasının sıklığı göz önüne alındığında çocuklarda kresent oluşumu ile giden glomerulonefritlerin en sık nedenlerinden birisi olarak görülür (5,37).

2.1.4.5. Diğer genitoüriner bulgular

Böbrek harici genitoüriner sistem tutulumu döküntülerden önce görülebilir. Skrotal damarların kanaması ve enflamasyona sekonder akut skrotal şişlik, %2-35

gibi değişen oranlarda tanımlanmıştır (42,54). Nadir görülen bir komplikasyon olarak pelvikalisial sistemi tutan hemorajik ureterittir. 5 yaşın altındaki çocuklar hematüri, yan ağrısı ve renal kolikle başvururlar. Bazı vakalar hidronefroza yol açan ureter stenozu, perforasyonu ve kalsifikasyonu ile sonuçlanabilir. Bu hastalardaki ureter stenozu genellikle cerrahi düzeltmeyi gerektirmiştir (15,16,17,18,19,39,48).

2.1.4.6. Diğer nadir bulgular:

2.1.4.6.1. Santral sinir sistemi

Hastaların %1-8'inde santral sinir sistemi tutulumu meydana gelmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)'nin vaskülitini sonucu konvülsiyon, intrakranial kanama, koma, fokal defisitler, EEG anormallikleri ve paraliziler gelişebilir. Baş ağrısı, davranış bozuklukları HSP'nin santral sinir sistemi bulguları arasında yer alır. Guillain Barré Sendromu ve mononöropatiler periferik sinir lezyonları olarak ortaya çıkabilir (22,25). Bilateral santral arter tıkanıklığı sonucu kalıcı körlük yaşayan hastalar çok nadirde olsa mevcuttur (21,56).

Vaskülit ve kanama diatezi sonucu merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu gözlenebilirken nefrite bağlı hipertansiyon ve elektrolit düzensizlikleri sonucunda MSS bulgularına yol açabilir. Daha nadir olarak periferik nöropatiye rastlanabilir HSP'da santral sinir sistemi tutulduğunda fokal nörolojik bulgular ve MR görüntüleri serebral vasküler enflamasyonu düşündürülebilir. Nadiren anjiyografi veya beyin biyopsisi tanının kesinleştirilmesi için gerekebilir (5,16,17,18,19,20,21).

2.1.4.6.2. Akciğer tutulumu

HSP'de akciğer tutulumu nadir görülür. Pulmoner vaskülit nedeniyle pulmoner hemoraji ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Pulmoner hemoraji kliniğe hemoptiziyle yansırken bu olguların %50'sinde streptokokal enzim seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (49). Akciğer tutulumu ile oluşan ağır pulmoner kanama Goodpasture sendromu ile karışabilir(48). Pulmoner hemoraji yaşça büyük hastalarda görülür. HSP'de olguların yaş ortalaması 5.8 yıl iken, pulmoner hemoraji gözlenen olguların yaş ortalaması 12.8 yıl bulunmuştur (50).

2.1.4.6.3. Kalp tutulumu

Az sayıda hastada tanımlanmış olup miyokard infarktüsü ile sonuçlanır.

2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI

Henoch-Schönlein purpurasına özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Periferik kan sayımında öncelikle nötrofil hakimiyetli lökositoz bulunur. Akut GİS kanamasına bağlı normositer normokrom veya kronik kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı değişken seyretmekle birlikte genel olarak yüksektir. Trombosit sayısı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal olup bu durum purpuranın trombositopenik değil, vasküler kaynaklı olduğunu göstermektedir (26).

ASO titresi hastaların %20-50'sinde yüksek saptanır (32). Von-Willebrand faktör ve trombomodülin, diğer vaskülitlerde olduğu gibi endotel hasarına bağlı olarak HSP'de yüksektir (52). Serum C3 ve C4 düzeyleri normaldir. (26).HSP'da dolaşımda IgA immün kompleksleri bulunmuştur. IgA romatoid faktör pozitif tespit edilebilir. HSP'li hastaların % 55'inde IgA-ANCA'nın pozitif bulunması sonucu yapılan çalışma sonucunda ANCA ile arasında ilişki saptanmamıştır (53).

Aktif vaskülitlerde hemen daima kantitatif C reaktif protein (CRP) yüksektir ve klinik remisyona normale dönmektedir (23)

Renal tutulumu olan HSP'li çocukların % 61'inde IgG antiglomerüler antikor pozitifliği tespit edilmiş olup bu antikor pozitifliğinin remisyonda ve böbrek tutulumu olmayan HSP'li vakalarda gözlenmemesi, HSP'da renal tutulum ile antiglomerüler IgG antikorları arasındaki ilişkinin varlığını düşündürür (54). IgA tipindeki anti-endotelial hücre antikorları da HSP'li olgularda belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir (41).

Tüm HSP'li olgularda gaitada gizli kan varlığı araştırılmalıdır ki karın ağrısı olan hastaların % 80'inde gaitada gizli kan pozitif saptanmıştır (1,12).

Fibrin stabilizan faktör (faktör 13) HSP'de önemli oranda azalan bir pıhtılaşma faktörü olup tedavi ve prognozda ölçümünün önemli olabileceği düşünülmüştür. Erken düşük değerler ağır renal tutulumu olanlarda saptanmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda fibrin stabilizan faktör düzeyi normal seviyelere dönen hastalarda bile renal hastalığın ilerleyebildiği gösterilmiştir (54).

Serum IgG, IgM ve IgD normal düzeylerde dir. Özellikle hastalığın başlangıcında çocukların önemli bir kısmında serum IgA artmıştır ancak bu özellik tanıda anlamlı değildir (26).

Böbrek tutulumu olan olgularda üre, kreatinin ve serum elektrolit seviyeleri yakın takip edilmelidir. Bunların dışında nefropati varlığında seri idrar ve kan biyokimyası izlemi ile hastalığın şiddeti ve seyri değerlendirilmelidir (15,16,17,18,19,20,21).

İdrar tahlilinde en fazla görülen bulgular mikroskopik hematüri ve proteinüridir. Ayrıca mikroskopik incelemede eritrosit silindirleri de görülebilir (48).

2.1.6. RADYOLOJİK BULGULAR

Eklem tutulumu olan hastaların düz grafilerinde periartiküler yumuşak doku ödemi gözlenebilir (1). Karın ağrısı olan ve fizik muayenede hassasiyeti olan hastalarda, ayakta direk batın grafisinde hava-sıvı seviyesi, dilate ve kalınlaşmış bağırsak halkaları, pnömo-peritoneum bulguları görülebilmektedir (17,33,49). Ultrasonografi barsak bulguları ve invajinasyon tanısının konulmasında yararlıdır. Ultrasonografide barsak duvarında kalınlaşma, hematoma, ileus, peritoneal sıvı görülebilmektedir (8). İnvajinasyonlu bölgenin değerlendirilmesinde avasküler segmentin gösterilmesi ile cerrahi endikasyon açısından renkli ve power dopplerle görüntüleme önem arz eder (1,58).

Epigastrik ağrı, hematemez, melena gibi bulguları olan hastalara endoskopi uygulanan bir yayında gaitada gizli kan negatif olan bazı hastalarda midede multipl erozyonlar içeren diffüz hafif mukozal eritem; GGK iki pozitif olan hastaların bazılarında gastrit ve duodenit ile uyumlu bulgular, GGK üç ve daha fazla pozitif olan hastaların hepsinde hemorajik erozyonlar içeren diffüz ciddi eritematöz lezyon saptanmıştır (59).

Serebral vaskülitin değerlendirilmesinde MR, bilgisayarlı tomografiden daha üstün olup tanıda öncelikli planlanması gereken yöntemdir. Lezyonlar öncelikle parietookspital bölgelerde gözlenir. MR anjiyografi ile serebral damarlarda vaskülit ile uyumlu düzensizlik saptanabilir ki bu görünüm hipertansiyon ve üremiye bağlı değişikliklerden farklıdır (1,60).

2.1.7. TANI VE TEDAVİ

2.1.7.1. Ayırıcı tanı

Henoch-Schönlein purpurasının ayırıcı tanısında purpura, artrit, hematüri ve akut karın ağrısı yapabilecek tüm hastalıklar düşünülmelidir. Klinik bulguların hepsi yoksa ya da multipl sistem tutulumu durumunda tanı zorlaşabilir (61). Purpura ayırıcı tanısı hemorajik hastalıklar (idiyopatik trombositopenik purpura), septisemi (meningokoksemi, gonokoksemi, infektif endokardit), ilaç reaksiyonları ve diğer vaskülitlerle (Wegener granülomatozu, SLE, Poliarteritis nodosa gibi) yapılmalıdır. Bu amaçla öykü, trombosit sayısı, akut faz reaktanları, ANCA, ANA, RF, C3, kanama ve pıhtılaşma testleriyle birlikte kültür çalışmaları da tanıda faydalıdır. HSP’da bu testler normaldir (26). ANA sistemik lupus eritematozusda, sitoplazmik ANCA Wegener granülomatozisinde, perinükleer ANCA poliarteritis nodosada pozitifdir. HSP’de romatolojik belirteçler negatif bulunur. Serum C3 düzeyi normal olup damar duvarında ve mesangiumda IgA depolanması varsa HSP, C3 düzeyi düşük olup damar duvarında ve mesangiumda IgG ve C1q depolanması varsa SLE düşünülür (12,25,26). Kanama diyatezlerinde ve trombositopenide olduğu gibi sepsiste de purpurik döküntü görülebilir. Hastanın klinik görüntüsü, özellikle “rash”ın dağılımı bu hastaların ayırımında yararlıdır. Başlangıçta artrit ile gelen hasta romatizmal ateş ve juvenil idiyopatik artrit açısından dikkatle değerlendirilmelidir (26).

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağında görülen iki purpurik hastalıktan ayırt edilmelidir. Birincisi süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi, ikincisi hipersensitivite vaskülitidir.

Süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi için ateş, büyük purpurik lezyonlar ve ödem tipiktir. Hastalık birkaç hafta içinde geriler. Ancak purpuranın enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerinin dışlanması gerekir.

Hipersensitivite vaskülitini ilaç kullanım veya enfeksiyona maruz kalma sonrası ya da idiyopatik olarak ortaya çıkan küçük damar vaskülitidir. Postkapiller venülleri tutan lökositoklastik vaskülitidir. Klinik olarak ateş, ürtiker, artralji, lenfadenopati, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük kompleman düzeyi görülür. Düşük C3, C4 seviyesi ve damar duvarında IgA saptanmaması ile HSP’den ayrılır (4).

Hemorajik döküntüyle gelen hastalarda çocuk istismarı gözden kaçmaması gereken bir durumdur (34).

2.1.7.2. Tanı

Hastalığın tanısı ve ayırıcı tanısı, hastanın hikâyesi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile yapılır. Henoch-Schönlein purpurası klinik olarak makülopapüler döküntü, artrit, gastrointestinal ve renal bulgular ile karakterizedir. Kesin tanı için olguların %70-100'ünde cilt biopsisinde IgA birikimi ve lökositoklastik vaskülit saptayıp bu bulguları klinik bulgularla birleştirerek yorumlamak gerekir (25,48,61).

Tam kan sayımı, kanama testleri, idrar ve gaita tahlili, eritrosit sedimentasyon hızı, romatizmal belirteçler tanıda yardımcı olur.

Hastalığın enfeksiyon kökenli olup olmadığı kan, idrar ve gerekirse de beyin omurilik sıvısından elde edilecek kültür çalışmalarıyla ekarte edilir. Döküntülerin gluteal bölge altında hakimiyeti ve gün içindeki aktiviteye bağlı artışı HSP'de görülen özelliklerdir.

Nefritik sendrom tablosu, karın ağrısıyla beraber gaitada kan görülmesi ve artralji şikayetiyle başvuran bir çocukta ANCA ve kriyoglobulin negatifliği ile kompleman düzeylerinin normal gözlenmesi HSP tanısını koydurmaktadır (46,55).

Döküntüyle başvuran bir çocukta, döküntülerin özelliği peteşi ve purpura tarzında olup, hastada hemogram, trombosit sayısı ve formül lökosit bulguları ile koagülasyon testleri normal bulunulursa öncelikli olarak vaskülit düşünülür.

HSP'nin diğer vaskülitlerden ayırıcı tanısı 1990 yılında geliştirilen **ACR** (*American Collage of Rheumatology*) kriterlerine göre yapılır. Aşağıdaki dört kriterden iki ve daha fazlasının olması tanı için yeterlidir.

--*Hastanın semptomların 20 yaşından önce görülmesi*

--*Trombositopeni olmadan hemorajik cilt lezyonları*

--*Abdominal ağrı: Diffüz abdominal ağrı veya bağırsak iskemisi genellikle kanlı gayta eşlik eder.*

--*Cilt biopsisi: Küçük damarların duvarında lökositoklastik vaskülit.*

Bir başka tanı ölçütü ise *EULAR / PRES (European League against Rheumatism /Paediatric Rheumatology European Society)* tarafından 2005’de bildirilmiş olup palpabl purpura ve belirlenen dört ölçütten en az birisinin bulunması gerekir.

- *Yaygın karın ağrısı*
- *Baskın IgA depolanması olan herhangi bir biyopsi (genellikle cilt veya böbrek)*
- *Artrit ya da artralji*
- *Böbrek tutulumu (hematüri ve/veya proteinüri) (1,3,5,8).*

2.1.7.3. Tedavi

HSP'nin tedavisinde asıl amaç hastalık komplikasyonlarının tespiti ve destek tedavisidir. Yeterli sıvı alımı, dinlenme ve beslenme önemlidir. Hastalığa bir enfeksiyon neden olmuşsa mevcut enfeksiyon tedavi edilmelidir (8,21). Eklem tutulumu olan vakalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar faydalıdır fakat aktif GİS kanaması olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Hipertansiyon varsa uygun antihipertansiflerle kontrol edilmelidir. Enfeksiyon saptanırsa yerine, şiddetine ve etkenine göre gerekli antibiyotiklerle tedavi edilir (21). Alt ekstremitte ödem için aşırı hareket kısıtlanır ve ekstremitte elevasyonu önerilir. Eğer skrotal ödem varsa skrotum elevasyonu ve dayanılabilecek ölçüde soğuk uygulaması ağrıyı azaltır. Sistemik kortikosteroid tedavisine de yanıt alınır (3,25). Şiddetli kaşıntı olduğunda ve anjionörotik ödem durumunda antihistaminik tedaviden yararlanılabilir (48).

Kortikosteroid tedavisi artrit ve karın ağrısının gerilemesini sağlayabilmekle beraber hastalık süresini kısaltamaz, relapsları önleyemez. Kanama olmadan sadece karın ağrısı nedeniyle steroid başlanması, daha ağır komplikasyonları gölgeleyebileceği için önerilmez.

Cerrahi girişim gereken olgular dışında GİS bulguları tedavi edilmeden geriler. Erken dönemde tedaviye başlansa bile bulguların ortaya çıkması önlenemez. Önceki ataklarda steroid tedavisi uygulanması, daha sonra yeni nöks gelişme riskini azaltmaz (21).

Kısa süreli uygulanan kortikosteroid tedavisi hayatı tehdit eden gastrointestinal tutulumu olan (kanama, karın ağrısı, invaginasyon) hastalarda rahatlama sağlayabilir. İnvaginasyon için baryum enema ile ya da cerrahi yöntemle redüksiyon; obstrüksiyon, perforasyon ve nekroz gelişirse rezeksiyon düşünülebilir. Oral veya intravenöz (İV) kortikosteroid tedavisinin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılması SSS ve GİS komplikasyonlarını dramatik olarak iyileştirir (25).

Literatürde gastrointestinal tutulumu olan hastalarda Faktör XIII verilmesinin özellikle faydalı olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (49).

HSP'lı çocukların birçoğunda renal tutulum geçici olup tedavi gerektirmez. Olguların yalnızca %1-5'inde kronik böbrek hastalığı gelişir ve bu sekeli önlemek için de tedavi gerekir. Nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte hematurisi olan vakaların %15'inde, nefrotik sendromla birlikte böbrek yetmezliği olan ve histopatolojisinde %50'nin üstünde kresent formasyonu bulunan vakaların yarısında 10 yıl içinde böbrek yetmezliği gelişmesi beklenir (42,50).

Şiddetli HSP nefriti için oral kortikosteroid, intravenöz metil prednizolon, sitotoksik ilaçlar (azotipirin, siklofosfamid) antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlar tedavi seçenekleri arasındadır (25,34,48).

Kronik böbrek hastalığı oluştuktan sonra renal transplantasyon da bir tedavi seçeneğidir ve nadiren transplante böbrekte HSP nefreti tekrarı görülür (26,55).

2.2. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)

Trombositler temel olarak tromboz ve hemostazda rol olan kan hücreleridir. Son zamanlardaki çalışmalar trombositlerin bu görevleri dışında enfeksiyon ve inflamasyonda da büyük bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (8,32,40,58).

Aktive olmuş trombosit zarlarından salınan kemokinlerin immün cevapta önemli roller aldığı gösterilmiştir. Salınan bu kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit gibi çalıştığı ve hatta direkt antimikrobial etkisi olduğu gösterilmiştir (70,73). Trombosit aktive olup kemokin ve sitokinler gibi inflamatuvar faktörleri salgıladığında trombosit boyutu artar. Diğer bir deyişle artmış OTH (Mean platelet volume) (Ortalama trombosit hacmi) trombositin aktive olduğunun göstergesidir (78).

Ortalama trombosit hacmi, dolaşımdaki trombosit büyüklüğünü tanımlamada kullanılan bir parametredir (32). Aynı zamanda dolaşan trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun da dolaylı bir göstergesidir (8,26). Trombosit parametreleri kız ve erkeklerde sabittir, yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur (58).

Otomatik sayıcı ile kan örnekleme yapılrken, trombositlerin şekli ve yapısı kullanılan metoda, antikoagulan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak değişir (8).

Ortalama trombosit hacminin referans değeri kullanılan cihaza göre değişmektedir.

7.5-11.5 fL (1 fL 1 mikrometre küpe denktir) aralığındaki bir trombosit hacmi, 2.65-2.9 mikrometre (μm) çapındaki bir küre hacmine eşittir. Dolaylı olarak elde edilen trombosit parametrelerinin kullanılan teknolojiye (impedans veya optik ışık saçılım sistemi) bağımlı olduğu bilinmektedir. Parametreler pek çok değişkenden (kullanılan teknoloji, hasta popülasyonu, numunenin saklandığı sıcaklık, kullanılan antikoagulan, numunenin analiz edilmeden önceki bekleme süresi) etkilendiğinden; her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir (86).

Trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında ve erken tanısında yol gösterici olabilir. Ortalama trombosit hacmi, trombositopeninin üretim azlığından mı yıkım fazlalığından mı olduğunu ayırt etmede yardımcı olabilir (78).

Birçok çalışmada OTH ile çeşitli hastalıkların ilişkisi incelenmiştir. Diyabette, hiperkolesterolemide, aterosklerotik renal arter stenozunda, iskemik inmede, sigara içenlerde, derin ven trombozunda, reynaud fenomeninde, Ailevi Akdeniz Ateşi'nde, İTP'de OTH artmış olarak bulunmuştur (8,59).

Ortalama trombosit hacmindeki artış, inflamasyonda periferik kandaki trombositlerin tüketilerek yerlerine genç büyük trombositlerin üretilmesine bağlanmıştır (26).

Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. OTH, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur Kronik lenfoid lösemide ise OTH normaldir (8,32,40).

Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'da yapılan bir çalışmada atak sırasında OTH'nin düşük olduğu saptanırken ($p=0.00$), başka bir çalışmada da yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.34$) (87, 88).

Vasküitle karakterize ve venöz trombozun sık eşlik ettiği bir hastalık olan Behçet hastalığında yapılan araştırmalarda ise OTH artışının venöz tromboza eşlik ettiği, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir ($p=0.34$) (89,90).



3. MATERYAL VE METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2013 ve Aralık 2016 tarihleri arasında HSP tanısı alan 119 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubunu bir şikayeti olmayıp normal muayene için başvuran ve yapılan laboratuvar incelemeleri normal saptanan 75 çocuk oluşturdu.

HSP tanısı “American College of Rheumatology” kriterlerine göre konulmuştur (5). Hastaların tümünde tipik palpabl purpuraya eşlik eden en az bir başka sistem (eklem, gastrointestinal sistem veya renal) tutulumu vardı. HSP'li çocukların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi bilgileri dosya kayıtları incelenerek elde edildi. Kronik hastalığı nedeniyle trombosit fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanan ve başvurusundan önce oral steroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve başvuru günündeki sistem tutulumları yönünden fizik muayeneleri, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, dışkıda gizli kan tetkiki kaydedildi.

Artrit eklemde hareket kısıtlılığı veya ağrılı periartiküler, yumuşak doku ödemi olarak tanımlanmıştır. Gastrointestinal tutulum, karın ağrısı ve/veya GİS kanamasının olması olarak değerlendirilmiştir. GİS kanaması gaytada gizli kan (GGK) pozitifliği, hematokezia veya melena olarak tanımlanmıştır. Nefrit, proteinüri olsun veya olmasın “makroskobik” veya mikroskobik hematüri (santrifüj edilmiş idrarda her alanda mikroskobik olarak >5 eritrosit görülmesi) olarak tanımlanmıştır.

Etik kurul onayı (No: 2016/497) alındı ve Helsinki Deklarasyonu uyarınca çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili

grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. HSP'nin ayırıcı tanısında yer alan değişkenleri belirlemek için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanmıştır. Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Kestirim değeri, Negatif kestirim değeri ve LR(+) değeri ile kestirim değeri belirlenmiştir.

HSP'yi etkileyen faktörleri belirlemede Logistik regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Henoch-Scönlein Purpurası tanısı alan 119 hastanın 75'i erkek, 44'ü kız olup yaş ortalaması $7,82 \pm 3,01$ yıldır. Kontrol grubunu ise 37'si kız ve 38'i erkek olan 75 çocuk oluşturmaktadır ve ortalama yaş $8,55 \pm 3,09$ yıldır. Kontrol ve HSP gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri

	Kontrol Grubu n:75		HSP Grubu n:119		p
Yaş	8,55±3,09		7,82±3,01		0,104
	Erkek	38 %50,67	75	%63,03	
Cinsiyet	Kız	37 %49,33	44	%3,97	0,089

Hastaların 41'inde GİS tutulum (% 34,45), 35'inde renal tutulum (% 29,41), 21'inde artrit (% 17,65) tespit edildi. GİS tutulumu olan hastaların tamamında karın ağrısı varken, gaitada gizli kan 36 olguda (% 30,25), proteinüri 10 olguda (% 8,4), hematüri 32 olguda (% 26,89) saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

		n	%
GİS tutulum	Yok	78	65,55
	Var	41	34,45
Renal tutulum	Yok	84	70,59
	Var	35	29,41
Artrit	Yok	98	82,35
	Var	21	17,65
GGK	Negatif	83	69,75
	Pozitif	36	30,25
Proteinüri	Yok	109	91,60
	Var	10	8,40
Hematüri	Yok	87	73,11
	Var	32	26,89

Hasta ve kontrol gruplarının hemogramları incelendiğinde; hastaların ortalama hemoglobin değeri $12,71 \pm 1,15$, kontrol grubunun ortalama hemoglobin değeri $13,08 \pm 0,9$ olup hastaların hemoglobin ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,02$).

Hastaların ortalama lokosit sayısı $12,34 \pm 4,64$ ($\times 1000/\mu\text{l}$), kontrol grubunun ortalama lokosit sayısı $8,47 \pm 2,02$ ($\times 1000/\mu\text{l}$) idi. Hastaların ortalama lokosit sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastaların ortalama trombosit değeri $367,62 \pm 133,96$, kontrol grubunun ortalama trombosit değeri $281,41 \pm 65,42$ ($\times 1000/\mu\text{l}$) olup hastaların ortalama trombosit sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastaların ortalama OTH değeri $6,78 \pm 1,14$, kontrol grubunun ortalama OTH değeri $7,77 \pm 1,64$ idi. Hastaların OTH ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastaların ortalama nötrofil değeri $7,62 \pm 4,1$ ($\times 1000/\mu\text{l}$), kontrol grubunun ortalama nötrofil değeri $4,19 \pm 1,51$ ($\times 1000/\mu\text{l}$) olup hastaların nötrofil ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastaların ortalama NLR değeri $2,41 \pm 1,54$, kontrol grubunun ortalama NLR değeri $1,38 \pm 0,57$ idi. Hastaların NLR ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastaların ortalama lenfosit değeri $3,75 \pm 2,28$ ($\times 1000/\mu\text{l}$), kontrol grubunun ortalama lenfosit değeri $3,28 \pm 1,02$ ($\times 1000/\mu\text{l}$) olup hasta ve kontrol gruplarının lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,318$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu hemogram parametreleri

	Kontrol Grubu n:75	HSP Grubu n:119	p
WBC	8,47±2,02	12,34±4,64	0,0001
Hemoglobin	13,08±0,9	12,71±1,15	0,02
Trombosit	281,41±65,42	367,62±133,96	0,0001
OTH	7,77±1,64	6,78±1,14	0,0001
Nötrofil*	4,19±1,51	7,62±4,1	0,0001
Lenfosit*	3,28±1,02	3,75±2,28	0,318
NLR*	1,38±0,57	2,41±1,54	0,0001

Bağımsız t Testi * Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Henoch-Scönlein Purpurası tanılı GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde GİS tutulumu olan hastaların ortalama trombosit değeri $428,11 \pm 163,86$ (x1000/ μ l), GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama trombosit değeri $341,98 \pm 104,71$ (x1000/ μ l) olup GİS tutulumu olan hastaların ortalama trombosit değeri GİS tutulumu olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

GİS tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,58 \pm 1,05$, GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,88 \pm 1,17$ idi. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,170).

GİS tutulumu olan hastaların ortalama nötrofil değeri $8,57 \pm 4,61$ (x1000/ μ l), GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama nötrofil değeri $7,11 \pm 3,74$ (x1000/ μ l) olup GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların nötrofil ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,092).

GİS tutulumu olan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,7 \pm 2,5$ (x1000/ μ l), GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,78 \pm 2,16$ (x1000/ μ l) idi. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,504).

GİS tutulumu olan hastaların ortalama NLR değeri $2,86 \pm 1,89$, GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama NLR değeri $2,17 \pm 1,27$ olup GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların NLR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,060$) (Tablo 4).

Tablo 4. GİS tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması

	GİS (-) n:78	GİS (+) n:41	p
Trombosit	341,98±104,71	428,11±163,86	0,0001
OTH	6,88±1,17	6,58±1,05	0,170
Nötrofil*	7,11±3,74	8,57±4,61	0,092
Lenfosit*	3,78±2,16	3,7±2,5	0,504
NLR*	2,17±1,27	2,86±1,89	0,060

Bağımsız t Testi * Mann Whitney U testi

Henoch-Scönlein Purpurası tanılı renal tutulumu olan ve olmayan hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde, renal tutulumu olan hastaların ortalama trombosit değeri $390,98 \pm 172,76$ (x1000/ μ l), renal tutulumu olmayan hastaların ortalama trombosit değeri $363,61 \pm 147,30$ (x1000/ μ l) olup renal tutulumu olan ve olmayan hastaların trombosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,229$).

Renal tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,66 \pm 1,08$, renal tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,83 \pm 1,16$ idi. Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,461$).

Renal tutulumu olan hastaların ortalama nötrofil değeri $7,76 \pm 4,68$ (x1000/ μ l), renal tutulumu olmayan hastaların ortalama nötrofil değeri $7,56 \pm 3,86$ (x1000/ μ l) olup renal tutulumu olan ve olmayan hastaların nötrofil ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,811$).

Renal tutulumu olan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,24 \pm 1,2$ (x1000/ μ l), renal tutulumu olmayan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,96 \pm 2,57$ (x1000/ μ l) idi.

Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,116).

Renal tutulumu olan hastaların ortalama NLR değeri 2,55±1,46, renal tutulumu olmayan hastaların ortalama NLR değeri 2,34±1,58 olup renal tutulumu olan ve olmayan hastaların NLR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,503) (Tablo 5).

Tablo 5. Renal tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması

	Renal Tutulum (-) n:84	Renal Tutulum (+) n:35	p
Trombosit	363,61±147,30	390,98±172,76	0,229
OTH	6,83±1,16	6,66±1,08	0,461
Nötrofil*	7,56±3,86	7,76±4,68	0,811
Lenfosit*	3,96±2,57	3,24±1,2	0,116
NLR*	2,34±1,58	2,55±1,46	0,503

Bağımsız t Testi * Mann Whitney U testi

Henoch-Scönlein Purpurası tanılı artritli olan ve olmayan hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde, artritli olan hastaların ortalama trombosit değeri 411,49 ± 159,11 (x1000/μl), artritli olmayan hastaların ortalama trombosit değeri 363,12 ± 127,26 (x1000/μl) olup artritli olan ve olmayan hastaların trombosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,104).

Artritli olan hastaların ortalama OTH değeri 6,83 ± 1,1, artritli olmayan hastaların ortalama OTH değeri 6,77 ± 1,15 idi. Artritli olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,833).

Artritli olan hastaların ortalama nötrofil değeri 8,82 ± 4,84 (x1000/μl), artritli olmayan hastaların ortalama nötrofil değeri 7,36 ± 3,9 (x1000/μl) olup artritli olan ve

olmayan hastaların nötrofil ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,711).

Artriti olan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,39 \pm 1,44$ (x1000/ μ l), artriti olmayan hastaların ortalama lenfosit değeri $3,83 \pm 2,42$ (x1000/ μ l) idi. Artriti olan ve olmayan hastaların lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,163).

Artriti olan hastaların ortalama NLR değeri $3,06 \pm 2,04$, artriti olmayan hastaların ortalama NLR değeri $2,27 \pm 1,39$ olup artriti olan ve olmayan hastaların NLR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,351) (Tablo 6).

Tablo 6. Artriti olan ve olmayan HSP'li hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırması

	Artrit (-) n:98	Artrit (+) n:21	p
Trombosit	363,12 \pm 127,26	411,49 \pm 159,11	0,104
OTH	6,77 \pm 1,15	6,83 \pm 1,1	0,833
Nötrofil*	7,36 \pm 3,9	8,82 \pm 4,84	0,711
Lenfosit*	3,83 \pm 2,42	3,39 \pm 1,44	0,163
NLR*	2,27 \pm 1,39	3,06 \pm 2,04	0,351

Bağımsız t Testi * Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası etyolojisi tam olarak bilinmeyen, özellikle cilt olmak üzere gastrointestinal sistem, böbrekler, eklemler ile daha nadir olarak diğer organ ve sistemlerin etkilendiği bir lökositoklastik küçük damarları tutan sistemik bir vaskülitidir (5). Hastalık özellikle 5-15 yaş arasında görülmektedir (61). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $7,82 \pm 3,01$ yıl idi. HSP'nin çocuklarda daha çok erkeklerde görüldüğü belirtilmektedir ve E/K oranı 1,5-2/1 olarak bildirilmiştir (61,21). Çalışmamızda hastaların 75'i erkek, 44'ü kız olup literatürlerle uyumlu olarak E/K oranı 1,7/1 olarak bulunmuştur. Henoch-Schönlein purpurası alt ekstremitelerde yoğunlaşan ve küçük peteşilerden geniş ekimozlara kadar değişebilen purpurik döküntülerle karakteristiktir. Çalışmamızda olduğu gibi, literatürdeki çeşitli yayınlarda nontrombositopenik palpabl purpuranın olguların hepsinde görülen tek bulgu olduğu bildirilmiştir (21, 51, 62). Artrit, HSP'de en sık görülen ikinci klinik tablodur. Eklem tutulum oranları %62-82 arasında değişmektedir (13,17,51,52,62). Bizim çalışmamızda hastaların % 17,65'inde artrit saptanmış olup diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Gastrointestinal sistem tutulumu ise HSP'nin %45-75'inde bulunmaktadır. Döküntü ve eklem ağrısından sonra en sık görülen bulgudur (5,8,63). Hastalarımızın 41'inde GİS tutulum (% 34,45) mevcuttu. Henoch-Schönlein purpurasında GIS tutulumunu düşündüren en önemli bulgu bulantı, kusma ve kanamanın eşlik edebildiği karın ağrısı olarak kabul edilmektedir (33,42,69). Bu hastaların yaklaşık %42'sinde ağrının şiddetli olduğu bildirilmektedir (64). GİS tutulumu olan hastalarımızın hepsinde karın ağrısı vardı. HSP'de renal tutulum sıklığı %15-62 arasında bildirilmektedir ve genel olarak prognoz iyidir (7,66). Tutulum izole mikroskobik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişebilir. Hastalığın uzun dönem prognozunun bu tutulum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,51,67). Olgularımızda renal tutulum hematüri ve proteinüri varlığına göre tanımlanmış olup, hiçbir olgumuzda renal tutulum progresif seyretmemiştir.

HSP'e laboratuvar bulguları olarak trombositoz, lökositoz orta derecede anemi, CRP, sedimentasyon yüksekliği eşlik etmektedir (3,5). Çalışmamızda da beklendiği gibi HSP'li hasta grubunda lökositlerin ve trombositlerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, yine hemoglobinin de hasta grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Hemogram parametreleri NLR, OTH ucuz ve kolay ulaşılabilen parametreler olması nedeniyle son yıllarda HSP ve diğer inflamatuvar hastalıkların tanısında ve klinik bulguların şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (6,7,8,9,10).

OTH nin HSP'li çocuk hastalarda belirteç olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır (9,10). Trombositler hemostazda, endotelial onarımında önemli rol oynamakla birlikte aterotromboz oluşumunda da önemlidirler (68). Trombosit volumu trombosit fonksiyonlarını ve aktivasyonunu belirleyen bir indikatördür (69). İnflamatuvar hastalıklarda trombosit sayısının artıp OTH nin azaldığı bildirilmektedir (70,71). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak HSP'li hastalarda kontrol grubuna göre trombosit sayısının artmış, OTH'nin de azalmış olduğu görülmüştür. Gastrointestinal sistemi etkileyen diğer inflamatuvar hastalıklar olan ülseratif kolit ve kron hastalığında da aktif dönemlerinde OTH nin azaldığı bildirilmiştir (70,72).

Aynı zamanda OTH nin ankilozan spondilit ve romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (73).

HSP de inflamatuvar süreç boyunca artmış olan bazı sitokinlerin trombosit sayısını ve hacmini etkilediği düşünülmektedir. Interlokin 6 (IL-6) trombosit artışına neden olan ve trombosit hacmini etkileyen bilinen en önemli proinflamatuvar sitokindir (74,75). Kanserli hastalara IL-6 uygulamasının trombosit sayısını arttırıp, OTH yi azalttığı bildirilmiştir (75,76). HSP deki trombositlerle ilgili değişikliklerden IL-6 nın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lin ve arkadaşları (77) HSP li hastalarda IL-6 oranının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bununla birlikte IL-6 düzeyinin HSP'de GIS ve renal tutulumu olan hastalarda organ tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum literatürde IL-6 nın hastalığın erken fazında (inflamasyonun erken döneminde) tüketilerek iç organ tutulumuna ve diğer komplikasyonlara karşı koruyucu olduğu şeklinde açıklanmıştır (10). Benzer ve arkadaşlarının (78) çalışmasında da çalışmamızla uyumlu olarak HSP'li hastalarda OTH düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Makay ve arkadaşları (10) çalışmalarında HSP'de GIS tutulumu olan hastalarda OTH düzeyinin GIS tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yine Benzer ve arkadaşlarının

(78) çalışmasında da GİS tutulumu olan hastalarda OTH düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda GİS tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastalarda OTH düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak HSP'li hastalarda OTH ortalaması literatürlerle uyumlu olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durum yukarıda açıklandığı gibi IL-6 nin hastalığın erken fazında (inflamasyonun erken döneminde) tüketilerek iç organ tutulumuna ve diğer komplikasyonlara karşı koruyucu olması ile açıklanabilir.

Literatürlerde HSP'nin GİS tutulumu dışında diğer sistem tutulumları ile OTH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızda da HSP ye bağlı artrit, renal tutulum olgularında tutulum olan hastalarla olmayanlar arasında OTH bakımından anlamlı fark görülmemiştir.

NLR oranı da inflamatuvar hastalıklarda klinik seyri gösteren yararlı bir belirteç olarak kullanılmaktadır (79,80,81,82). Kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, kistik fibrozis ve ailevi Akdeniz ateşinde NLR oranı kullanılmaktadır (79,80,81,82,83). Makay ve arkadaşlarının (9) çalışmasında GİS kanaması olan HSP'li çocuklarda NLR oranı GİS tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bostan Gayret ve arkadaşlarının çalışmasında (1,5,8) HSP'li hastalarda NLR sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, GİS tutulumu olan HSP'li çocuklarla olmayanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde HSP'li çocuklarda NLR sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak GİS tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. NLR nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Artmış nötrofil, azalmış lenfosit sayısı çeşitli enfeksiyon hastalıkları veya bazı inflamasyon durumları ile stres durumlarında görülebilmektedir (84,85). Azalmış lenfosit sayısı da inflamatuvar hastalıklarda sepsiste ve lenfosit apoptozisinde görülmektedir (86). Çalışmamızda HSP li hasta grubunda nötrofillerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü, ancak lenfosit oranı çok düşük değildi. Buna rağmen HSP li hastalarda NLR yüksek olmasına rağmen GİS tutulumu olan hastalarda NLR'de anlamlı artış görülmedi.

HSP'nin GİS tutulumunda steroid tedavisi kullanılmaktadır. Steroid tedavisine erken başlanmasının HSP ye bağlı GİS komplikasyonlarını azalttığı

bildirilmektedir (39). GİS kanaması olan hastaların, GİS kanaması olmayıp karın ağrısı olan hastalardan daha yüksek NLR değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir (2,9). NLR nin yüksek saptanması HSP’da GİS kanaması olma olasılığını erken saptayıp steroidle erken başlanma sağlayarak daha az komplikasyon gelişebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda HSP lı hastalarda sadece GİS tutulumu olanlarda değil, diğer sistem tutulumları olan hastalarda da NLR oranının organ tutulumu olmayanlardan farklı olmadığı görülmüştür.

5.1. Sonuç

Çalışmamızın zayıf yönü retrospektif yapılmış bir çalışma olmasıdır. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda OTH ve NLR’nin HSP’li hastalarda anlamlı bir biyobelirteç olduğu görülmektedir. HSP inflamatuvar bir olaydır ve inflamasyon göstergesi olarak OTH nin düşük, NLR’nin yüksek olduğu görülmüştür. Ancak HSP tanılı, GİS veya diğer diğer organ tutulumu olan ve olmayan hastalarda OTH ve NLR’nin çok anlamlı olmadığı görülmektedir. HSP de GİS tutulumunda da OTH düşük ve NLR’nin yüksek olması beklenmektedir, ancak bizim çalışmamızda GİS tutulumu olan ve olmayan hastalarda bu parametreler arasında fark olmadığı görüldü. Bu nedenle prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine literatürlerde HSP’da renal tutulum ve artriti olan hastalarda OTH ve NLR ilişkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Bizim çalışmamızda renal tutulumu ve artriti olan hastalarda OTH ve NLR’nin tutulum olmayanlardan farklı olmadığı görülmüştür.

6. SONUÇ

1. Henoch-Scönlein Purpurası tanısı alan 119 hastanın 75'i erkek, 44'ü kız olup yaş ortalaması $7,82 \pm 3,01$ yıldır. Kontrol grubunu ise 37'si kız ve 38'i erkek olan 75 çocuk oluşturmaktadır ve ortalama yaş $8,55 \pm 3,09$ yıldır. Kontrol ve HSP gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)
2. Hastaların 41'inde GİS tutulum (% 34,45), 35'inde renal tutulum (% 29,41), 21'inde artrit (% 17,65) tespit edildi. GİS tutulumu olan hastaların tamamında karın ağrısı varken, gaitada gizli kan 36 olguda (% 30,25), proteinüri 10 olguda (% 8,4), hematüri 32 olguda (% 26,89) saptandı
3. Hastaların ortalama trombosit değeri $367,62 \pm 133,96$, kontrol grubunun ortalama trombosit değeri $281,41 \pm 65,42$ ($\times 1000/\mu\text{l}$) olup hastaların ortalama trombosit sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).
4. Hastaların ortalama OTH değeri $6,78 \pm 1,14$, kontrol grubunun ortalama OTH değeri $7,77 \pm 1,64$ idi. Hastaların OTH ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).
5. Renal tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,66 \pm 1,08$, renal tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,83 \pm 1,16$ idi. Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,461$).
6. Artriti olan hastaların ortalama OTH değeri $6,83 \pm 1,1$, artriti olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,77 \pm 1,15$ idi. Artriti olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,833$).
7. GİS tutulumu olan hastaların ortalama OTH değeri $6,58 \pm 1,05$, GİS tutulumu olmayan hastaların ortalama OTH değeri $6,88 \pm 1,17$ idi. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların OTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,170$).

7. KAYNAKLAR

1. Özçakar Ö, Fitöz S, Yalçınkaya F. Henoch Schönlein purpura. Klinik Gelişim dergisi 2006; 19: 52-55.
2. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. In Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 492-496.
3. Olcay N, Türkan E, Pediatri Nobel Tıp Kitabevi 2010, pp 1267-1268.
4. Dedeoglu F, Sundel R. Vasculitis in children. Pediatrics Clinics 2005; 547-575.
5. Ardoin SP, Fels E. Henoch-Schönlein Purpura. In Kliegman RM, Stanton BMD, Geme J, Schor N, Behrman RE (Eds.) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders 2011: 868-871.
6. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. Int J Rheum Dis 2015;18: 731–735.
7. Wu Y, Chen Y, Yang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Int Immunopharmacol 2016;36: 94–99.
8. Gayret OB, Erol M, Tekin Nacaroglu H. The Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio with Gastrointestinal Bleeding in Henoch-Schonlein Purpura. Iran J Pediatr 2016 Oct 10;26(5):e8191.
9. Makay B, Gucenmez OA, Duman M, Unsal E. The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura. Rheumatol Int. 2014;34(9):1323–7.

10. Makay B, Türkyılmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol* 2009 Oct;28(10):1225-8.
11. Rezan Topaloğlu. Vaskülitlerde tanımlama, sınıflama ve genel değerlendirme Definition, classification and general assessment of vasculitides *Türk Ped Arş* 2008; Özel Sayı: 1-3 *Turk Arch Ped* 2008; 43 Suppl: 1-3.
12. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein purpura. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:125-131.
13. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:455-64.
14. Mandell BF, Calabrese LH. Infections and systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998, 10: 51-57.
15. Jennete JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 16-20.
16. Gherardi R, Belec L, Mhiri C. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993;36:1164-1174.
17. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. Philadelphia 2001;569-79.
18. Weiss PF, Klink AJ, Localio R, Hall M, Hexem K, Burnham JM, Keren R, Feudtner C Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 2010; 126:674-681.
19. Athreya BH. Vasculitis in Children. *Ped Clin N Amer* 1995; 42: 1239-61.

20. Yalçındağ A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:422-427.
21. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78: 395-409.
22. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphlactoid Purpura in Children (Schönlein Henoch Syndrome) *Am J Dis Child* 1960; 99: 833-54.
23. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;(37) 3: 122-129.
24. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schönlein purpura: a review. *Am Fam Physician* 1998; 58: 405-408.
25. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(suppl 2): SII-87-89.
26. E J Tizard. Henoch-Schönlein purpura *Arch. Dis. Child.* 1999; 80; 380-383.
27. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1114-1121.
28. 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: 569-572.
29. Islek I, Muslu A, Totan M, et al. Henoch-Schönlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int* 2002; 44: 545-546.
30. Al Sheyyap M, El Shanti H, Ajlouni S, et al. Henoch Schönlein purpura: Clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr* 1996; 42:200-203.
31. Trijillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM. Henoch Schönlein Purpura: A Diagnosis Not To Be Forgotten. *J Fam Pract* 1996; 43: 495-498.

32. Meryem BENZER, Burcu Bursal DURAMAZ, Zerrin ÖNAL, Mehmet Bedir AKYOL, Lida BÜLBÜL, Sadık Sami HATİPOĞLU, Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit) tanılı çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi, Marmara Medical Journal 2015; 28: 151-156 DOI: 10.5472/MMJoa.2803.05
33. Amoli MM, Matthey DL, Calvino MC, Garcia-Pourra C, Thomson W, Hajeer AH, et al. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28(5):1014-1018.
34. Levy M, Broyer M, Arsan A, et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol* 1976; 6: 183-224.
35. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 625-654.
36. Soylu A, Kavukçu S. Çocuklarda Henoch Schönlein Purpurası: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi. *SSK Tepecik Hast Derg* 2004; 14: 71-81.
37. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relaps and significant proteinuria in childhood Henoch Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
38. Soylu A, Kavukçu S. Nefroloji ve Romatoloji. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları Kitabı, Kavukçu S (editör) 2004.
39. Bakkaloğlu SA. Henoch Schönlein nefritinde yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Sayı* 2004; 2: 112-117.
40. Özlem Bağ, Utku Karaarslan, Çiğdem Ecevit, Gül İrem Kanberoğlu, Aysel Öztürk, The Value of Platelet Indices in Henoch- Schonlein Purpura, *Ann Paediatr Rheum* 2014;3:126-131 DOI: 10.5455/

41. Hill SC, Feeney MS, Mc Nicholas M, et al. Ultrasonography to diagnose and exclude intussusception in HSP. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1065-1067.
42. W-L Chang, Y-H Yang, Y-T Ling, B-L Chiang. Gastrointestinal manifestations in HSP: a review of 261 patients. *Acta paediatr* 2004; 93: 1427-1431.
43. Perz C, Maravi E, Olier J. MR imaging of encephelopathy in adult Henoch Schönlein purpura. *AJR* 2000; 175: 922-923.
44. Martino F, Agolini D, Tsalikova E, Bederti O, Principessa L, Martino E et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr* 2002; 141:145.
45. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 666–670.
46. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 153-160.
47. Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalışkan S, Sever L, Özdoğan H, Arısoy N. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis (suppl)* 1999; 318: 1285.
48. Kalman S, Aydın I, Sarıcı Ü ve ark. Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Renal Tutulum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25: 123-128.
49. Shih Yann Chen, MD; Man Shan Kong, MD Gastrointestinal Manifestations and Complications of Henoch Schönlein Purpura. *Chang Gung Med* 2004; 27: 175-181.
50. Yang YH, Hung CF, Hsu CR. A Nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein Purpura in Taiwan. *Oxford Journals Medicine Rheumatology* 2005; 44: 618-622.

51. Trapani S, Micheli A ve ark. Henoch Schonlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 Cases Over a 5-year Period and Review of Literature, December 2005, Pages 143-153.
52. Cakır M, Orhan F, Mungan I, Sönmez M, Aslan Y. Henoch-Schönlein Purpura in North-Eastern Turkey. *Annals of Trop Pediatr* 2006; (26): 59-65.
53. Nong B, Huang Y, Chuang C, Liu C, Hsieh K Fifteen-year experience of children with Henoch-Schönlein purpura in southern Taiwan, 1991-2005 *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 371-376.
54. Erdağ G Ç, Vitrinel A, Yeşiltepe G, Gürsu D. A, Ağzıkuru T, Akın Y Henoch schönlein purpuralı 101 olgunun retrospektif değerlendirilmesi *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3: 10-14.
55. Candemir M, Halis H ve ark. Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 7(3): 39-43.
56. Kiss B M H, Gomes E, Lotufo S A, SogabeT, Moretto P A Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 46 crianças com púrpura de Henoch-Schönlein de *Pediatria* Vol. 70, N°4, 1994 0021-7557/94/70-04/234 *Jornal de Pediatria*.
57. Scharer K, Krmar R, Qerfeld U, et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *PediatrNephrol* 1999; 13: 816-823.
58. Yılmaz Z, O. Eralp, Y.O. Ilcol, Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*, 2008. 37(2): p. 159-63.
59. Park Y., N. Schoene, W. Harris, Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002. 13(5-6): p. 301-306.

60. Saadet Akarsu, A. Neşe Çıtak Kurt, Abdullah Kurt, İlknur Varol, Yaşar Şen, Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri, Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 208- 13.
61. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum 1997;40:859-64.
62. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain. Medicine (Baltimore) 2001;80:279-90
63. Robson WL, Leung A.K. Henoch-Schonlein purpura. Adv Pediatr 1994;41:163-94.
64. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein purpura. Dig Dis Sci 2008;53:2011-9.
65. Schwab J, Benya E, Lin R, Majd K. Contrast enema in children with Henoch-Schonlein purpura. J Pediatr Surg 2005;40:1221-3.
66. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch Schönlein purpura in an unselected childhood population. Eur J Pediatr 1988; 147:113115. 3
67. Aydın M, Demiroğlu M, Kurt A, Kurt NAC, Yılmaz E. The evaluation of the our patients with Henoch-Schönlein purpura. Çocuk Dergisi 2005;5:249-53
68. Freynhofer MK, Tajsic M, Wojta J, Huber K. Biomarkers in acute coronary artery disease. Wien Med Wochenschr 2012;162:489-98. doi: 10.1007/s10354-012-0148-2.
69. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood coagulation & Fibrinolysis 1996; 7:157-161 doi: 10.1097/00001721-199603000-00011.

70. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianas SG, Kontroubakis IE, Koukoumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:776-81.
71. Halbmayr WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein (a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995; 6:397-402
72. Bitton A, Peppercorn MA (1995) Emergencies in inflammatory bowel disease. *Crit Care Clin* 11:513–529
73. Kısacık B, Tutan A, Kalyoncu U et al (2008) Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 75:291–294
74. Kaser A, Brandacher G, Steurer W et al (2001) Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 98:2720–272
75. Van Gameren MM, Willemsse PH, Mulder NH et al (1994) Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase III study. *Blood* 84:1434–1441
76. Clarke D, Johnson PW, Banks RE et al (1996) Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. *Cytokine* 8:717–723
77. Lin CY, Yang YH, Lee CC et al (2006) Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect* 39:476–482
78. Benzer M, Duramaz BB, Önal Z, Akyol MB, Bülbül L, Hatipoğlu SS. Clinical importance of mean platelet volume in children diagnosed with Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis). *Marmara Medical Journal* 2015; 28: 151-156

79. O'Brien CE, Price ET (2013) The blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with clinical status in children with cystic fibrosis: a retrospective study. *PLoS ONE* 8(10):e77420.
80. Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Choi SK, Jung EJ. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine* 2014 Aug;46(3):526-31. doi: 10.1007/s12020-013-0089-6. Epub 2013 Nov 23.
81. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:653–657
82. Nunez JE, Nunez E, Bodi V, Miñana G, Mainar L, Santas E, Merlos P, Rumiz E, Darmofal H, Heatta AM, Llàcer A. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:747–752
83. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91:181–184
84. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004; 57:950–955
85. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma. *Crit Care Med* 1999; 27:733–740
86. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J et al. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I:platelets. *Int J Lab Hematol.* 2007;29:4-20.

87. Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial Mediterranean Fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 51-6.
88. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009; 28:975-8.
89. Karabudak O, Nalbant S, Sahan B et al. Mean platelet volume in Behcet's disease. *Akt Rheumatol* 2008; 33: 217-220.
90. Açıköz N, Karıncaoğlu Y, Ermis N et al. Increased mean platelet volume in Behcet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221: 119-