



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA TANILI
HASTALARDA SERUM GELSOLİN VE ÇİNKO
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF HASAR VE
HASTALIĞIN KLİNİK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu DANACI

KAYSERİ-2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HENoch-SCHÖNLEİN PURPURA TANILI
HASTALARDA SERUM GELSOLİN VE ÇİNKO
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF HASAR VE
HASTALIĞIN KLİNİK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu DANACI

Danışman
Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ

KAYSERİ-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 HENOC SCHÖNLEİN PURPURASI.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Etiyoloji	4
2.1.5 Patogenez.....	4
2.1.6 Histopatoloji	7
2.1.7 Klinik Bulgular	8
2.1.8 Laboratuvar bulguları	11
2.1.9 Tanı	12
2.1.10 Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.11 Tedavi	14
2.1.12 Prognoz	16
2.1.13 HSP, İnflamasyon ve Oksidan/Antioksidan Sistem Arasındaki İlişki	17
2.2 SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	17
2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri (SOR).....	17
2.2.2 Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	18
2.2.3 Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları ve Bileşenleri	

2.2.4	Nonenzimatik Antioksidanlar	20
2.2.5	Eksojen Antioksidanlar.....	20
2.2.6	Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA)	21
2.3	ÇİNKO	21
2.3.1	Çinkonun Emilimi ve Fonksiyonları.....	21
2.3.2	Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler	22
2.3.3	Çinko ve İnflamasyon.....	22
2.4	GELSOLİN	23
2.4.1	Gelsolin ve Aktin İlişkisi	23
2.4.2	Gelsolin Süperailisi	24
2.4.3	Gelsolin ve Apoptoz	24
2.4.4	Gelsolin ve Fagositoz	24
2.4.5	Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu.....	24
2.4.6	Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma	25
2.4.7	Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları	27
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	28
3.1	Çalışma Grupları:	28
3.2	Çalışma gruplarında yapılan laboratuvar değerlendirmeler;	29
3.2.1	Tam kan ve biyokimyasal parametrelerinin ölçümü.....	29
3.3	Malondialdehit (MDA) tayini	30
3.3.1	Ölçüm Prensibi	30
3.3.2	Örnek Hazırlama (Serum).....	30
3.3.3	Ölçüm Yöntemi	30
3.4	Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü.....	31
3.4.1	Ölçüm Prensibi	31
3.4.2	Ölçüm Yöntemi	31
3.5	Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü.....	32
3.5.1	Ölçüm Prensibi	32
3.5.2	Ölçüm Yöntemi	32

3.6	Gelsolin	33
3.6.1	Analize genel bakış.....	33
3.6.2	Sonuçların Hesaplanması.....	33
3.7	Çinko	33
3.8	İstatistiksel Analiz.....	34
4	BULGULAR.....	35
4.1	HSP GRUBUNUN HASTALIK BAŞVURU, TAKİP VE TEDAVİ İLE İLGİLİ GENEL ÖZELLİKLERİ:	35
4.1.1	HSP'li hastalar hastaneye başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde;35	
4.1.2	Hastalar organ tutulumları açısından değerlendirildiğinde;.....	36
4.2	ÇALIŞMA GRUPLARININ RUTİN LABORATUVAR TETKİKLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ:	37
4.2.1	Çalışma grupları tam kan sayımı değerleri açısından kıyaslandığında;.....	37
4.2.2	Çalışma grupları akut faz reaktanları açısından kıyaslandığında;	39
4.2.3	Çalışma grupları C ₃ ve IgA değerleri açısından kıyaslandığında;	39
4.2.4	Çalışma grupları Total protein ve Albumin değerleri açısından kıyaslandığında;	40
4.2.5	Çalışma grupları diğer laboratuvar testleri açısından kıyaslandığında;	41
4.3	ÇALIŞMA GRUPLARININ LİPİD PEROKSİDASYONU VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
4.3.1	MDA düzeyleri,	41
4.3.2	GPx düzeyleri,	41
4.3.3	SOD düzeyleri,	42
4.4	ÇALIŞMA GRUPLARININ SERUM GELSOLİN DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	44
4.4.1	pGSN düzeyleri,	44
4.4.2	pGSN düzeyi ve yaş.....	45
4.4.3	Cinsiyet ve pGSN	45
4.5	ÇALIŞMA GRUPLARININ SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	46
4.5.1	Çinko düzeyleri,.....	46

4.5.2	Çinko eksikliği,.....	46
4.6	HSP HASTALARININ ORGAN TUTULUMLARINA GÖRE LİPİD PEROKSİDASYONU, OKSİDATİF STRES BELİRLEYİCİLERİ, GELSOLİN VE ÇİNKO DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	47
4.7	HSP HASTALARINDA BAKILAN DİĞER İSTATİSTİKİ ANALİZLER	48
5	TARTIŞMA	51
6	SONUÇLAR.....	61
	KAYNAKLAR	63
	HSP ÇALIŞMA FORMU (FORM-1).....	85



TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta tez danışmanım Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ'a, çok değerli Sayın hocam Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN' a;

Tez çalışmasındaki biyokimyasal analizleri yapan Sayın Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ'ye, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim sürecinde tıbbi bilgileri yanında farklı pek çok konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, örnek aldığım Sayın Uzm. Dr. Süha ELDELEKLİOĞLU'na, Sayın Uzm. Dr. Binnaz ÇELİK'e, Sayın Uzm. Dr. Ayşenur PAÇ KISAARSLAN'a, hasta toplamamda emeği geçen ve bana yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Sibel YEL, Sayın Uzm. Dr. Hülya NALÇACIOĞLU, Sayın Uzm. Dr. Ali Fatih KISAARSLAN'a ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma ve yoğun çalışma temposunda desteğini esirgmeden çalışan hemşirelerimize ve sağlık personelimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana destek olarak beni güçlü kılan, hekimlik adına attığım ilk adımdan bu ana kadar yanımda olan ve her zaman sevgilerini sonsuz hissettiğim çok kıymetli annem Hatice ASLAN ve babam Mustafa ASLAN'a, zorlu çalışma süreçlerimde hoşgörüsü ile desteğini esirgemeyen sevgili eşim Belkan DANACI'ya, bana kardeş olmanın güzelliğini yaşatan ve hep yanımda olan sevgili ağabeylerim Mehmet Cemal ASLAN ve tez yazım aşamasındaki teknik desteğinden ötürü Emre ASLAN'a, hayatıma kattığı mutluluk ve neşe ile yaşama sevincimi artıran canım oğlum Raşit'e, gelişini heyecanla beklediğimiz kızımız İpek'e varlıklarından ve desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Saygı ve Sevgilerimle.

Dr. Burcu DANACI

18 Ağustos 2017

KISALTMALAR

AAS	: Atomik absorpsiyon spektrofotometresi
ACR	: American Collage of Rheumatology
AECA	: Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANA	: Antinükleer antikor
ANCA	: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
CAT	: Katalaz
cGSN	: Sitoplazmik gelsolin
CRP	: C reaktif protein
EBV	: Epstein Barr Virus
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ESR	: Ortalama eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR(PReS)	: European League against Rheumatism/Paediatic Rheumatology European Society
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
GABS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
GİS	: Gastrointestinal sistem
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSSG	: Okside glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
Hgb	: Hemoglobin
Htc	: Ortalama hemotokrit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
Ig	: İmmünglobulin

IL	: İnterlökin
ISKDC	: International Study of Kidney Disease in Children
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MDA	: Malondialdehit
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NSAİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar
O₂⁻	: Süperoksit anyonu
OH⁻	: Hidroksil radikali
pGSN	: Plazma (sekretuar) gelsolin
Plt	: Platelet
RF	: Romatoid faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBA	: Thiobarbitürik asit
TİT	: Tam idrar tetkiki
TNF	: Tümör nekrozis faktör
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
WBC	: Ortalama lökosit sayısı
YBÜ	: Yoğunbakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)’a göre HSP’de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması	7
Tablo 2. Henoch-Schönlein Purpurasının Klinik Özellikleri (Hasta Yüzdeleri) (60)	8
Tablo 3: Meadow Klasifikasyonu (76)	10
Tablo 4: HSPN’nin MEADOW sınıflandırılması ve böbrek yetmezliği gelişme riski	16
Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	35
Tablo 6: Gruplar arası tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 7: Gruplar arası Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-reaktif protein değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 8: Gruplar arası C3 ve IgA değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 9: Gruplar arası Albümin ve Total protein düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 10: Çalışma gruplarının serum MDA, GPx, SOD düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 11: Çalışma gruplarının serum pGSN düzeylerinin karşılaştırması	45
Tablo 12: pGSN ve Yaş arasında Korelasyon Değerleri	45
Tablo 13: Cinsiyet Açısından HSP Aktif ve HSP Remisyon Gruplarının pGSN Düzeyleri Arasında Farklılıklar	45
Tablo 14: Çalışma gruplarının serum çinko düzeylerinin karşılaştırması	46
Tablo 15: Çalışma gruplarında serum çinko eksikliği olan hasta sayısının karşılaştırması	46
Tablo 16: Eklem tutulumu, GİS tutulumu, renal tutulum varlığına göre antioksidan enzimler, çinko ve pGSN düzeylerinin karşılaştırılması	47

Tablo 17: ANA pozitif olan ve olmayan hastalar açısından MDA, GPx, SOD, pGSN ve Çinko düzeyleri arasındaki farklılıklar.....	48
Tablo 18: Eklem, Böbrek, Gis ve Testis Tutulumu Açısından Albumin Düzeyleri Arasındaki Farklılıklar	48
Tablo 19: Albumin ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve Çinko Arasındaki İlişki	49
Tablo 20: Eklem, Gis, Böbrek ve Testis Tutulumları Açısından CRP ve Sedim seviyeleri arasındaki farklılıklar	49
Tablo 21: Sedim ve CRP ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve Çinko Arasındaki İlişki	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez	5
Şekil 2. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi.....	6
Şekil 3: Alzheimer hastalığında gelsolin rolünün şematik gösterimi.....	27
Şekil 4: MDA konsantrasyon-dansite eğrisi.....	31
Şekil 5: SOD konsantrasyon-optik dansite eğrisi.....	32
Şekil 6: pGSN konsantrasyon-optik dansite eğrisi.....	33
Şekil 7: HSP’li hastaların hastaneye başvuru şikayetleri (%).....	36
Şekil 8: HSP grubunun organ tutulum yüzdeleri.....	36
Şekil 9: Çalışma gruplarının serum MDA düzeyi	43
Şekil 10: Çalışma gruplarının serum GPx düzeyleri	43
Şekil 11: Çalışma gruplarının serum SOD düzeyleri	44

ÖZET

Amaç: Henoch Schönlein purpura hastalığının aktif ve remisyon dönemlerinde gelsolin, çinko, lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını, yine hastalığın farklı organ tutulumlarında bu değerler arasında fark olup olmadığını belirlemeyi ve hastalığın aktif dönemdeki çinko ve gelsolin düzeylerinin ileride gelişebilecek organ tutulumlarını tahmin etmede bir prediktif rolünün olup olmadığını da ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Metotlar: Çalışmaya 2-16 yaşları arasında 30 HSP tanılı hasta (19 erkek, 11 kız) ve 30 sağlıklı çocuk alınmıştır. HSP'li hastalar aktif ve remisyon dönemlerinde değerlendirildiler (HSP aktif ve HSP remisyon grubu). HSP aktif grubunda olguların ilk şikayetleri, izlemdeki sistem tutulumu, laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, Gelsolin (pGSN), çinko, antioksidan enzimler [süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GPx)] ve lipid peroksidasyonu için Malondialdehit (MDA) değerleri remisyon dönemi ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Prospektif olarak yapılan bu çalışmada HSP'li hastaların %63,3'ü erkek, %36,7'si kızdı (E/K :1.7/1) ve ortalama başvuru yaşı 9.21 ± 4 yıl (1.5-16.8 yıl) idi. Olguların tümünde cilt tutulumu gözlenirken, eklem tutulum %83,3, gastrointestinal tutulumu %56.7, böbrek tutulumu %10 ve skrotal tutulum %10 hastada pozitif. Çinko düzeyleri ortalamaları açısından hasta grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak çinko eksikliği ($<60\mu\text{g/dl}$) olan hasta sayısına bakıldığında HSP aktif grubunda çinko eksikliği 12 (% 40), HSP remisyon grubunda 9 (%30) hastada bulunurken, kontrol grubunda 2 (%6.6) çocukta tespit edildi. Çinko eksikliği, HSP aktif grubu ve HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda hastada tespit edildi ($p<0.05$).

HSP aktif ve HSP remisyon grubunda pGSN düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşüktü ($p<0.001$). HSP remisyon grubunda pGSN düzeyi, HSP aktif grubundan da daha düşüktü ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.02$).

GPx düzeyleri HSP aktif grubunda, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu. ($p<0.001$). HSP remisyon grubunda kontrol grubuna kıyasla da anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). SOD ve MDA değerleri açısından bakıldığında gruplar arası fark yoktu ($P>0.05$).

Sonuç: Bilgilerimize göre bu çalışma çinko-HSP ilişkisini araştıran ilk pGSN-HSP ilişkisini araştıran ikinci çalışmadır. Hem pGSN hem de çinkonun inflamatuvar süreçte ve oksidatif strese vücutta kullanılarak düzeylerinde düşüklük saptandığı birçok çalışmalar ile gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da benzer bulgu tespit edilmiştir. Çalışmamızda HSP’li hastalarda hastalığın aktif döneminde çinko ve pGSN düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş olup, hastalığın başlangıcında çinko ve pGSN tedavilerinin hastalığın gidişatına etkisi olup olmayacağı ile ilgili yeni çalışmalar için fikirler doğurmuştur.

Anahtar kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası, SOD, MDA, GPx, pGSN, çinko

ABSTRACT

Purpose: It was aimed to determine whether there is a significant difference between gelsolin, zinc, lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in the active and remission periods of Henoch Schonlein purpura disease and whether there is any difference between these values in different organ involvement of the disease. We also intended to reveal whether there is a predictive role of zinc and gelsolin levels in the active phase of the disease to predict possible future organ involvement.

Patients and Methods: 30 patients with HSP (19 males, 11 females) and 30 healthy children between the ages of 2 and 16 were included in the study. Patients with HSP were evaluated during active and remission periods (HSP active and HSP remission group). The first complaints of the HSP active group were systemic involvement and the laboratory findings were evaluated. Gelsolin (pGSN), zinc antioxidant enzymes [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx)] and lipid peroxidation malondialdehyde (MDA) were compared with the control group consisting of healthy children.

Findings: In this prospective study, 63.3% of the HSP patients were male, 36.7% were female (M/F: 1.7/1) and the mean age of application was 9.21 ± 4 years (1.5-16.8 years) . Skin involvement was observed in all cases, joint involvement was 83.3%, gastrointestinal involvement 56.7%, renal involvement 10% and scrotal involvement 10% positive in the patients. There was no statistically significant difference between groups in terms of average zinc level ($p > 0.05$). However, when the number of patients with zinc deficiency ($<60 \mu\text{g} / \text{dl}$) was considered, zinc deficiency was found in 12 (40%) of the HSP active group, 9 (30%) in the HSP remission group and 2 (6.6%) in the control group. Zinc deficiency was found statistically more significant number of patients in the HSP active and HSP remission group than the control group ($p < 0.05$).

PGSN levels in HSP active and HSP remission groups were significantly lower than control group ($p < 0.001$) when compared with pGSN levels. The pGSN level in the HSP remission group was also lower than the HSP active group and this difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.02$).

GPx levels were significantly higher in the HSP active group than in the HSP remission and control group ($p<0.001$). It was also significantly higher in the HSP remission group compared to the control group ($p<0.05$). There was no difference between the groups in terms of SOD and MDA values ($p>0.05$).

Conclusion: According to our knowledge, this is the first study to investigate the zinc-HSP association and second study to investigate pGSN-HSP association. Both pGSN and zinc have been shown to be associated with low levels of inflammatory process and oxidative stress in the body, similar finding has been found in our study. In our study, patients with HSP have been shown to have low levels of zinc and pGSN during the active disease and onset of inflammation, and this have generated ideas for new studies on whether zinc and pGSN treatments will affect the course of the disease at the onset.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, SOD, MDA, GPx, pGSN, zinc

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-schönlein purpurası (HSP), yeni adlandırılması ile immunglobulin A (IgA) vaskülit, küçük damarları tutan çocukluk çağında yaygın görülen bir lökositoklastik vaskülitir. Birçok doku ve organ sistemini tutabilmekte, en sıklıkla cilt, eklem, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek dokularını tutmaktadır. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Cilt, eklem ve intestinal sistem esas etkilenen organlar olmakla birlikte, renal tutulum uzun dönem prognozunu belirleyicisidir. Hastalık çocuklarda yetişkinlerden, erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir ve çocuklarda yıllık insidansı 14-20/100.000 dir (1).

Henoch-Schönlein purpuralı hastaların %70'den fazlasında palpabl purpura veya beraberinde karın ağrısı ve/veya eklem ağrısı ilk bulgudur (2). Tipik olarak döküntünün özelliği gluteal bölgelerde ve alt ekstremitelerde palpabl purpura şeklindedir. Seyrek olarak gövdede ve yüzde de döküntüler görülebilir. Hastaların %50-80'inde alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde (ayak bilekleri ve dizler) oligoartrit vardır (3-6). Bu bulgular genelde birkaç gün içinde sekele bırakmadan iyileşir ancak daha sonra tekrarlayabilir. Gastrointestinal belirtiler vakaların %50-75'inde ortaya çıkar. Bağırsak çeperindeki kanamalar kolik tarzında ağrı ve melenaya yol açabilir. İnvajinasyon ve perforasyon nadirdir. Vakaların % 20-40'ında ise renal tutulum meydana gelebilir. Oligüri, hematüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom ve nadiren kronik renal yetmezlik görülebilir (3).

HSP etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte bazı vakalarda allerjen teması, bazı vakalarda da streptokok veya diğer mikroorganizmaların sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sonrası görüldüğü bildirilmektedir. Aşılar, ilaçlar ve böcek sokması da kolaylaştırıcı rol oynayabilirler (7). Etiyopatogenezinde proinflamatuar sitokinlerin rol aldığı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Yine patogenezinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasının da patogenezinde rol aldığını ileri süren birkaç çalışma bulunmaktadır. (8-11)

Gelsolin, sitoplazma ve kan plazmasını içeren ekstrasellüler sıvılarda bulunan aktin bağlayıcı proteindir (12). Aktin dinamiklerini düzenleme, hücre hareketi, fagositoz, apoptozun düzenlenmesi, trombositlerin modülasyonu ve sinyal iletiminde rolü olduğu gibi antiinflamatuvar ve transkripsiyonel kofaktör olarak da görev yapmaktadır. Gelsolin (pGSN) düzeyi ile sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalık tanı ve hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca pGSN'nin antiinflamatuvar etkisinin yanında antioksidan etkilerinin olduğu da gösterilmiştir. Deneysel olarak Alzheimer, sepsis ve amiloidozda pGSN tedavisinin faydalı antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri gösterilmiştir (14-16).

Çinko, insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser elementtir ve gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır. Çinko hücre aracılı immün fonksiyonlarda ve hücreyi oksidatif strese karşı korumada önemli rol oynar ve aynı zamanda inflamatuvar hastalıklarda antiinflamatuvar bir etki gösterdiği gösterilmiştir (17).

Bu çalışma ile patogenezinde inflamasyon ve oksidatif hasarın rol oynadığı HSP hastalığında, hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde; çinko, gelsolin (pGSN) ve lipid peroksidasyonu [Malondialdehit (MDA)] ve antioksidan enzim düzeyleri [Glutasyon preoksidaz (GPx), Süperoksit dismutaz (SOD)] arasında anlamlı fark olup olmadığını, yine hastalığın farklı organ tutulumlarında bu değerler arasında fark olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Bu çalışma ile hastalığın aktif dönemdeki çinko ve pGSN düzeylerinin ileride gelişebilecek organ tutulumlarını tahmin etmede bir prediktif rolünün olup olmadığını da ortaya koymayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 HENOC SCHÖNLEIN PURPURASI

2.1.1 Tanım

Henoch Schönlein Purpurası, çocukluk çağının en sık görülen nontrombositopenik vaskülitidir. Başta küçük damarlar olmak üzere kapiller, arteriol ve venüllerin duvarlarında IgA birikmesi sonucu gelişen akut lökositoklastik vaskülit nedeniyle cilt, eklem, GİS, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organların tutulduğu sistemik inflamatuvar bir vaskülitir (1, 7, 18). Ülkemizde de en sık görülen çocukluk çağı vaskülitidir (19).

2.1.2 Tarihçe

İlk defa Heberden tarafından 1801’de tanımlanmıştır. 1808’de Robert Willan, Johan Lucas Schönlein 1837’de, Eduard Heinrich Henoch 1874 yılında, William Osler 1914’te benzer olgular bildirmiştir. Frank 1915’de hastalık için ilk kez Anaflaktoid Purpura terimini kullanmıştır. Vaskülit olarak 1948 yılında Gairdner tarafından tanımlanmış ve patogenezinin IgA ilişkili olduğu tespit etmiştir. Hastalık, Purpura Romatika, Allerjik Purpura, Henoch-Schönlein Vaskülit, Lökositoklastik Vaskülit gibi farklı isimler ile de tanımlanmış ve en son 2012 yılında yapılan adlandırmaya göre IgA vasküliti olarak isimlendirilmiştir (2-4).

2.1.3 Epidemiyoloji

HSP, erişkinlerde benzer bir sendrom bildirilmiş olmasına rağmen ağırlıklı olarak bir çocukluk çağı hastalığıdır (5, 6, 17, 20). En sık 3-15 yaş arası çocuklarda ve erkeklerde kızlara göre daha sık (1.5:1) görülür (17, 21). İki yaşından küçük çocuklarda hastalık nadirdir (22).

Mevsimsel değişimler gözlenirken (23), vakaların çoğu kış aylarında görülür, %30-%50 vakada ÜSYE’yi takiben ortaya çıktığı gösterilmiştir (24, 25).

2.1.4 Etiyoloji

HSP'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın çeşitli antijenik uyarıların tetiklediği immün kompleks aracılı mekanizmalar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (26, 27). Hastaların yarısından fazlasında bulgular ortaya çıkmadan 1-3 hafta önce ÜSYE geçirme öyküsü vardır (28). Üzerinde en çok durulan mikroorganizma streptokoklardır. Çeşitli yayınlarda GABS (A grubu beta hemolitik streptokoklar) dışında HSP ile ilişkili olabilecek pek çok bakteri ve virüs bildirilmiştir. Bunlar arasında *Mikoplazma pnömonia*, *Hemophilus influenza*, *Legionella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Mikobakterium Tüberkülosis*, *Bartonella Henselae*, *Helicobacter Pylori*, *Proteus* gibi bakteriler ve *Epstein Barr Virus (EBV)*, *Parvovirus*, *Adenovirus*, *Hepatit A ve B*, *Rubella*, *Rubeola*, *Varisella*, *Human İmmunodeficiency Virus (HIV)* virusleri bulunur (29-35). Tifo, Paratifo (A, B), Kızamık, Kolera ve Sarı Humma, Meningokok aşılarını takiben HSP olgularının bildirilmesi nedeniyle bu aşılar etiyolojik nedenler arasında düşünülmektedir (23, 36). HSP'ye neden olan ilaçlar arasında ise salisilatlar, penisilin, tetrasiklin, sulfonamid, allopurinol, kolşisin, kinidin, indometasin, fenasetin, difenilhidrazin, klaritromisin, kumadin, ranitidin, vankomisin, parasetamol ve kodein sayılabilir (37-41). Ayrıca böcek sokması, gıda ve soğuk alerjisi (kriyoglobülinlerin rolü olduğu düşünülmekte) de etyolojide suçlanmaktadır (42).

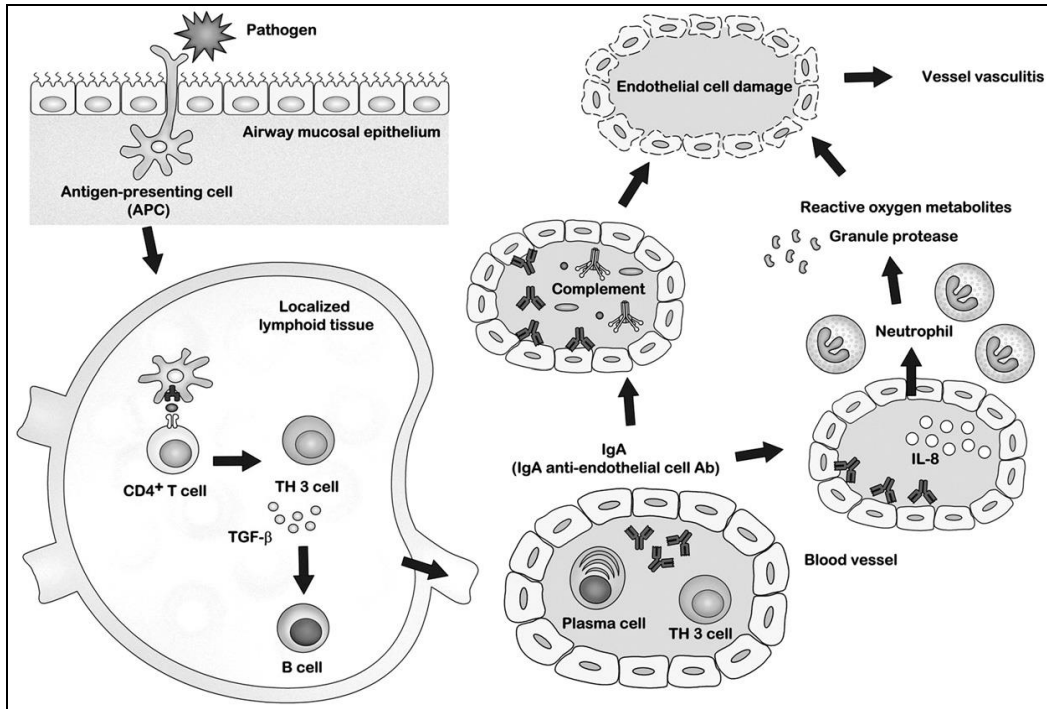
2.1.5 Patogenez

Henoch-Schönlein purpurasının fizyopatolojik mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Birçok sistemde meydana gelen inflamatuvar olay; küçük arter ve kapillerlerde dolaşan IgA immün komplekslerin subendotelyal birikmesiyle başlayan lökositoklastik vaskülitir. Oluşan immün kompleksler damar duvarında kompleman sistemini uyarak inflamasyonu başlatır (43).

Küçük ve orta büyüklükteki damarların duvarına IgA içerikli immünkompleksler yerleşir (44). Eritrosit ekstrasvazasyonu, dokuya nötrofil göçü, lökositlerde hasarlanma ve buna bağlı çekirdek kırıntıları oluşur. İskemi geliştiğinde damar dışına kan hücreleri sızar ve bu purpura olarak tanımlanır. Serumun damar dışına çıkmasına bağlı gelişen ödem ve nötrofil yanıtı sonucu gelişen inflamasyonla oluşan döküntüler palpabıldır (45).

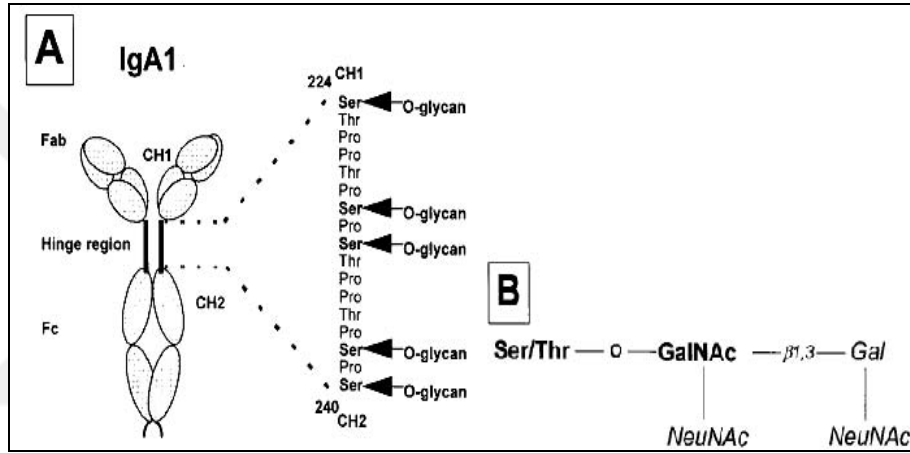
Gastrointestinal sistem, yoğun damarlanması olmasına rağmen küçük ve orta boy damarlar hasarlanmadan genellikle etkilenmez. Fakat ince bağırsak viluslarında, içerdikleri damar kıvrımlarındaki kapiller sonlanma bölgelerinde tıkanmaya bağlı nekroz oluşabilir. Aynı biçimde ince barsaklardaki gibi dermoepidermal bileşke ve epifizyal tabakaya benzer kapiller sistemle beslendiği için deri ve eklemler de en sık etkilenen organlardır (46).

Hastalığıdaki temel mekanizma üst yolunum yoluyla alınan antijenlerin antijen sunan hücreler tarafından CD4(+) T lenfositlere sunumuyla başlar. Bununla birlikte TH3 hücreleri oluşur, TGF- β salınımına yol açar ve B lenfositler aktive olur. IgA yapımından sorumlu plazma hücreleri aynı antijenleri tanıyan B hücrelerinden oluşur ve böylelikle IgA antikorlarının serum düzeyi artar. Bu antikorlardan bir kısmı endotel hücreleriyle çapraz reaksiyona girer ve kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ederek hücre hasarına yol açar. Ek olarak direkt endotel hücrelerinden IL-8 salınımını tetikleyerek polimorfnüveli lökositlerin aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucu serbest oksijen radikalleriyle granül proteaz üzerinden daha fazla endotel hücre hasarı oluşur. Bu mekanizmalar sonucunda damarlarda vaskülit gelişir (47). HSP'nin etiopatogenezi şematik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. HSP gelişimi için etiopatogenetik hipotez

Patogenezindeki temel rolü IgA'nın oynadığı düşünülmektedir. İmmunglobulin A; IgA1 ve IgA2 olmak üzere 2 tiptedir ve HSP' de IgA1'in serum düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Serum IgA düzeyindeki artışın yanısıra IgA sınıfı diğer antikorların da arttığı bildirilmiştir (IgA RF: Romatoid faktör, IgA ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, IgA AECA: Antiendotelial sitoplazmik antikor) (48, 49). Çalışmalarda IgA1 glikolizasyon alanları içermesine karşın IgA2 glikolizasyon içermediği ortaya konmuştur. Glikolizasyona bağlı gelişen IgA1 kümeleri ve makromoleküler kompleksler böbrek mezengiumunda birikerek kompleman sistemini alternatif yoldan aktive eder (50). HSP nefritinde IgA glikolizasyonun şematik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi

Bazı çalışmalarda hastalığın patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin de rol oynadığı ortaya konmuştur. Çocuklarda hastalığın akut döneminde TNF- α ve IL-6 düzeylerinde iyileşmekte olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür (9, 47, 50). Ayrıca TNF- α düzeyi renal tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Akut dönemde proinflamatuvar sitokin olan IL-8'de artar (50). Akut dönemde ayrıca IgA üretiminde kilit rol oynayan dönüştürücü büyüme faktörü- β ve anjiogenezden sorumlu vasküler endotelial büyüme faktörü de artış gösterir (51, 52).

Oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonu HSP'nin patogenezinde ve özellikle de renal hasar oluşumunda oldukça önemlidir (8, 10, 53, 54). Demircin ve ark., renal tutulumu olan hastalarda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (54).

2.1.6 Histopatoloji

HSP arterioller, venüller, kapillerlerin lökositoklastik ve nekrotizan vaskülit olarak tanımlanır (55). Purpurik lezyonlarda ve etkilenmemiş dokularda immunfloresan mikroskopla IgA ve C3 birikiminin görülmesi lökositoklastik vaskülit için %100 özgül ve tanısaldır (4).

Böbrek tutulumu gelişen olgularda ortak bulgu mezengial IgA birikimidir. Ayrıca vakaların %70'den fazlasında IgA ve C3 birikimi ayrıca bunların dışında diğer Ig'ler, fibrin ve fibrinojen birikimi görülebilir (56, 57). Birikim genellikle mezengiyal olmasına rağmen subepitelyal ve subendotelyal birikim de görülebilir. Biyopsi bulguları ile klinik arasında uyum vardır. Biyopsi bulguları hafif mezengiyal proliferasyondan ağır kresantik glomerulonefrite kadar değişken olabilir (58).

Henoch-Schönlein purpurası nefritinin böbrek biyopsi bulguları International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre 6 gruba ayrılmıştır (59). Bu klasifikasyon Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)'a göre HSP'de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması

I) Minimal glomerüler değişiklikler
II) Kresant olmaksızın mezengial proliferasyon
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Difüz mezengial proliferasyon
III) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresant <%50
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Difüz mezengial proliferasyon
IV) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresant %50 -%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Difüz mezengial proliferasyon
V) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresant >%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Difüz mezengial proliferasyon
VI) Pseudomezengiokapiller glomerulonefrit

2.1.7 Klinik Bulgular

HSP'nin klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Başlangıcı sıklıkla akut, başlıca bulgular sırayla birkaç günden haftaya kadar görülebilir. Düşük dereceli ateş veya halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar sıklıkla mevcuttur (60).

Tablo 2. Henoch-Schönlein Purpurasının Klinik Özellikleri (Hasta Yüzdeleri) (60)

	Emery ve ark.(58)	Rosenblum ve Winter (59)	Bagga ve ark. (60)	Saulsbury ve ark. (10)	Nong ve ark. (61)	
Özellik	N=43	N=43	N=47	N=100	N=107	Ortalama%
Purpura	100*	97	96	100*	95	96
Artralji, artrit	79	65	47	82	47	64
Abdominal ağrı	63	100*	64	63	72	66
GİS kanama		26	26	33		28
Böbrek tutulumu	37		51	40	28	39
Subkutanöz ödem	63		21			42
Orşit			6	4		5

* Kriter seriye dahil edilmek için kullanılır.

2.1.7.1 Cilt Bulguları

Henoch-Schönlein purpurasında döküntü, önce ciltte pembe renkli makül ya da papül olarak başlar. Sonrasında peteşi, ciltten kabarıklık purpura ve ekimozlar oluşmasıyla HSP'ye spesifik olan palpabl purpura ortaya çıkar. Vakaların hemen tamamında palpabl purpura bulunur (61). Kutanöz lezyonlar, küçük noktasal peteşilerden geniş ekimozlara, nadir görülen hemorajik büllere kadar değişir; kırmızıdan mora ve kahverengiye doğru renkli ilerleme eğilimindedirler. Büyük ekimotik bölgelerde ülserasyon seyrek olarak gelişebilir. Cilt lezyonları genellikle simetrik olarak kol ve bacakların ekstensör yüzlerinde ve basıya maruz kalan bölgelerde (kalçalarda) görülür. Bu lezyonlar tipik olarak 3-10 günde iyileşmekle birlikte bazen de 4 aya kadar sebat edebilir. Döküntülerle birlikte el ve

ayakların dorsal yüzlerinde, periorbital bölgede, kalçalarda, skrotumda ve saçlı deride cilt altı ödem oluşabilir (1, 62).

2.1.7.2 Eklem bulguları

Henoch-Schönlein purpurasında artrit/artralji hastaların yaklaşık olarak %50-80'inde görülmektedir ve genellikle ilk bulgu değildir (28, 63). Dizler ve bilek gibi büyük eklemler en sık etkilenir ancak parmakların bilekleri, dirsekleri ve küçük eklemleri dahil olmak üzere diğer bölgeler etkilenebilir. Karakteristik bulgular arasında periartiküler şişlik ve hassasiyet bulunur; bunlar genelde eritem, sıcaklık veya efüzyonlar olmaksızın oluşur, ancak ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı vardır. Eklem hastalığı geçicidir, ancak genellikle göç etmez ve kalıcı anormallikler olmaksızın birkaç gün ile bir hafta arasında düzelir. Bazen artrit, döküntülerin ortaya çıkmasından 1 veya 2 gün önce gelişebilir (64). HSP'de eklem tutulumu genellikle yaş ile korelasyon gösterir. Hastanın yaşı arttıkça eklem tutulum sıklığı da artar (65).

2.1.7.3 Gastrointestinal sistem bulguları

Gastrointestinal tutulum HSP'li vakaların %50-75'inde görülür (61, 66, 67) ve yemeklerle artan kolik tarzda karın ağrısı en sık görülen gastrointestinal semptomdur. Hastaların %14-36'sında karın ağrısının döküntüden önce görüldüğü bildirilmiştir. Bulantı, kusma, apandisit taklit eden periumblikal ağrı, kanlı dışkılama diğer GİS semptomlarıdır (68). Bu belirtiler; peritoneal ve visseral vaskülitin intestinal lümene kan ve interstisyel sıvının ektravazasyonuna neden olması sonucu gelişir (4). Nadiren invajinasyon (ileoileal), barsakta iskemik nekroz, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, akut akalkülöz kolesistit, serözit, hemorajik asit ve pankreatit görülebilir (69).

2.1.7.4 Böbrek bulguları

Henoch-Schönlein purpuralı hastaların yaklaşık olarak %20-40'ında renal tutulum görülür. Yetişkin hastalarla kıyaslandığında pediatrik vakalarda renal tutulum daha azdır (6, 59, 67). Gastrointestinal kanama ile giden şiddetli karın ağrısı, hastalığın 4 yaşından sonra başlaması ve purpuranın 1 aydan uzun sürmesi böbrek tutulumu gelişmesi için önemli risk faktörlerindendir. İki yaşın altında renal tutulum daha az görülür (70). Mikroskopik hematüri, en sık renal bulgudur; beraberinde proteinüri

olabilir veya olmayabilir (71). Üriner anormallikler gözlenen hastaların %30-80'inde bu bulgular hastalığın başlangıcından sonra ilk 4 hafta içinde ortaya çıkar. Diğer vakalarda bu süre 8 haftaya kadar uzayabilir, küçük bir grupta ise renal tutulumun aylar sonra ortaya çıktığı gözlenmiştir (68).

Henoch-Scönlein purpurasında böbrek histopatolojisi minimal lezyon hastalığından, ağır kresentik glomerulonefrite kadar geniş bir spektrum gösterir. Kresentlerin varlığı ve tubulointerstisyel değişikliklerin oluşturduğu renal patoloji hastalığın prognozu ile doğru orantılıdır (72-74). Hastalarda mikroskopik ve makroskopik hematüri ve proteinüri dışında nadiren de nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Böbrek tutulumu olan hastaların çoğunluğu iyi prognoza sahip olmasına rağmen anlamlı derecede proteinürisi olan hastaların bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine gidebilir (75). HSP'li hastaların %1-2'sinde 3-4 yıl içinde kronik renal yetmezlik gelişebilir (6). HSP nefriti olan hastaların ise yaklaşık %8'i son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (1).

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumu klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre sınıflandırılmaktadır (76);

Tablo 3: Meadow Klasifikasyonu (76)

Evre 1: Mikroskopik hematüri

Evre 2: Hematüri + proteinüri (<1gr/gün)

Evre 3: Proteinüri (<1gr/gün) + akut nefritik sendrom (hematüri ve/veya proteinüri, ödem, hipertansiyon, oligüri)

Evre 4: Makroskopik hematüri + Nefrotik sendrom (>40 mg/m2/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi)

Evre 5: Nefrotik sendrom + akut nefritik sendrom

Henoch-schönlein purpurası nefritli hastalarda tedavi yolunu seçmede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır.

2.1.7.5 Diğer organ tutulumları

Henoch-Schönlein purpuralı erkek çocuklarda %2-38 (%13) oranında testiküler tutulum görüldüğü bildirilmiştir (64, 77-79). Akut skrotum olgularının %3 kadarı orşittir. Genitoüriner sistemle ilgili nadir olarak görülen diğer komplikasyonlar

stenozan üretrit, mesane duvarında hematoma, üreterde kalsifikasyon, hidronefroz olarak sayılabilir (18, 80, 81).

Hastalarda subkonjunktival kanama, tekrarlayan burun kanamaları, parotit, kardit ve bilateral santral retinal arter tıkanıklığına bağlı körlük bildirilmiştir (25, 69, 82-87). İnterstisyel pnömoni, hemoptizi ile birlikte pulmoner kanama görülebilir (82, 88-90). Yine hastalarda nadiren vaskülit ve kanama diyatezi sonucu meydana gelen merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu; merkezi ve periferik nöropati, Guillain Barre Sendromu, baş ağrısı, davranış bozuklukları, nöbet, ataksi ve koma görülebilir (80, 91-95).

2.1.8 Laboratuvar bulguları

Hastalığın tanısının konmasında kullanılabilecek özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. HSP'nin diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedavinin şekillendirilmesi için laboratuvar bulgularından yararlanılabilir (96). Trombosit sayısı normal veya artmıştır, bu purpuranın trombositopenik olmayıp, vasküler kaynaklı olduğunu göstermektedir (29). Bazı çocuklarda sola kayma ile lökosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9 / \text{L}$) düzeyine kadar orta düzeyde bir lökositoz tespit edilmiştir. Normokromik anemi genellikle gastrointestinal kan kaybıyla ilişkilidir ve karın şikayetleri olan hastaların %80'inde gaitada gizli kan pozitifdir. Antinükleer antikor (ANA) ve RF genellikle negatiftir.

Böbrek hastalığı, açık idrar bulgularının yokluğunda ortaya çıkabilir ve hematüri gibi minimal anomalilerin mutlaka ciddi bir glomerül lezyonuyla ilişkili olması gerekmez de, bu laboratuvar anormallikleri genellikle proliferatif değişikliklerin ciddiyeti ile doğrudan bir korelasyon gösterir. Hastaların ara sıra konsantrasyon yeteneği ve kreatinin klirensi azalmıştır. Proteinüri, hipoalbuminemiye neden olacak kadar şiddetli olabilir (97).

C1q, C3 ve C4 seviyeleri genellikle normal olmakla birlikte alternatif kompleman yolağın aktivasyonu, C3 varlığı, düşük toplam hemolitik kompleman seviyeleri; properdin ve faktör B'nin serum konsantrasyonlarının azalması nedeniyle akut hastalık sırasında hastaların yarısında gösterilmiştir (98, 99). Von Willebrand faktör antijeninin plazma seviyeleri yükselir, endotel hücre hasarına işaret eder (100, 101).

Dolaşan IgA içeren immün kompleksler ve kriyoglobülinler mevcut olabilir (102-104). Hastalığın akut evresi sırasında hastaların yarısında serum IgA ve IgM konsantrasyonları artar (105). Kesin HSP olgularında bir çalışmada dolaşımdaki IgA üreten hücrelerin sayısı artmış ancak diğer lökositoklastik vaskülit formlarında bulunmamıştır (106). ANCA'lar genellikle negatiftir.

2.1.8.1 Radyolojik İnceleme

Düz radyografiler, abdominal tutulumu olan çocuklarda dilate bağırsak ansları ile bağırsak motilitesinde azalma olduğunu gösterebilir (107). Ultrason çalışmaları, karın şikayetleri olan çocuklarda spesifik gastrointestinal anormallikleri saptayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans anjiyografi, serebral vaskülitin boyutunu tanımlayabilir (108-110). Bazen, intussusepsiyon, baryum çalışmasında tanımlanır ve erken dönemde uygulanırsa giderilebilir (64, 111). Epididimal genişleme, subkütan skrotal şişlik, hidrosel veya nadiren testiküler torsiyon skrotal ultrasonografi ile teyit edilebilir.

2.1.9 Tanı

HSP’de tanı semptom ve klinik bulgulara göre konulur. Nadiren cilt biyopsisi ile tanının desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır. HSP’ de tanı ölçütleri 1990’da American Collage of Rheumatology (ACR) ve 2006’da European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PReS) tarafından bildirilmiştir (96,112). HSP tanısı için ACR’ye göre 4 ölçütten ikisinin bulunması gerekmektedir (96).

ACR Tan Kriterleri:

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

ACR'nin tanı kriterlerine göre palpabl purpuranın varlığı %85,2 duyarlı, %79,9 özgöl; yirmi yaş altında ortaya çıkma %70,6 duyarlı, %90,7 özgöl; barsak iskemisinin varlığı %16,7 duyarlı, %95,8 özgöl; biopside damar duvarında granülosit görülmesi %36,4 duyarlı, %85,4 özgöl; ekstrasvasküler granülosit görülmesi %27,3 duyarlı, %92,5 özgöl bulunmuştur (71).

EULAR/PReS'e göre ise kesinlikle olması gereken palpabl purpura ve purpuraya eşlik eden dört ölçütten en az birisinin bulunması gerekmektedir (112).

EULAR / PReS ölçütleri:

- 1- Yaygın karın ağrısı
- 2- Baskın IgA depolanması gösteren herhangi bir biyopsi
- 3- Artrit ya da artralji
- 4- Renal tutulum (hematüri ve /veya proteinüri)

Çocuklarda HSP tanısı koyabilmek için deri biyopsisi nadiren gereklidir. Fakat yetişkinlerde gerekli olabilmektedir (96).

2.1.10 Ayırıcı Tanı

HSP, immün trombositopenik purpura, akut poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, septisemi (meningokoksesemi, gonokoksesemi, infektif endokardit), yaygın damar içi koagülasyon, hemolitik üremik sendrom, papüler purpurik eldiven ve çorap sendromu ve diğer vaskülit tiplerinden ayırt edilmelidir (25, 80, 113,). FMF, FMF'nin endemik olduğu bölgelerde HSP'yi taklit edebilir veya HSP ile ortaya çıkabilir (114, 115).

Karın ağrısı ve GİS kanaması ile akut batın nedenleri arasında daha sık rastlanan nedenler düşünülmelidir. İyileştirilmiş bir karın kitlesi intussusepsiyona işaret edebilir ve artmış serum amilaz ve/veya lipaz seviyesi, abdominal hassasiyet akut pankreatiti düşündürür. Kutanöz lezyonun punch biyopsisi, IgA ve C3 birikimi ile karakterize lökositoklastik vaskülitini göstererek zor vakaların teşhisinde yardımcı olabilir (116). Böbrek biyopsisi yalnızca persistan veya anlamlı böbrek bulguları olan çocuklarda endikedir. HSP'li çocuklarda tanısız renal biyopsi endikasyonları aşağıdaki gibidir: (117)

- Başvuru anında akut nefritik veya nefrotik sendrom
- Kreatinin düzeyinin yükselmesi; Hipertansiyon veya oligüri

- Ağır proteinüri (sabah erken idrarda protein/kreatinin oranı 100 mg / mmol'den yüksek)
- 4 haftadan sonra kalıcı proteinüri (azalmayan)
- Böbrek işlevinde bozulma (GFR 80 mL / dak / 1,73 m²'den düşük)

İnfanıl akut hemorajik ödem (Finkelstein-Seidlmayer sendromu), ateş, purpura, ekimozlar ve bacaklar, kulaklar ve yüzün inflamatuvar ödemiyle akut başlangıçlı 4-24 ay arasındaki bebekleri etkiler (118-122). 1-3 haftada spontan remisyon ve benign bir seyir karakteristik olmasına rağmen, ataklar tekrarlayabilir. İç organ tutulumu (böbrekler, GİS) nadirdir. Histopatoloji lökositoklastik vaskülit gösterir ve arada bir perivasküler IgA birikimi gösterir (123). Daha büyük çocuklarda görülen bu bozukluk HSP ile klinik olarak örtüşür.

2.1.11 Tedavi

Henoch-Schönlein Purpurası çoğu kez tedavi gerektirmeyen ve çoğu vakada doğal seyri ile kendi kendine iyileşen bir hastalıktır. Hastayı yakın takip etmek ve destekleyici, semptomatik tedavi vermek yeterlidir. Hastalığa bir alerjen sebep olmuş ise hasta bundan uzak tutulmalı ve enfeksiyon tetiklemiş ise uygun antibiyoterapi uygulanmalıdır (124). Kendiliğinden düzelen ateş, kırgınlık, ödem ve artrit için asetaminofen, salisilik asit, ibuprofen ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ajanlar kullanılabilir. Eklem ve deri semptomlarında kortikosteroidler dramatik düzelme sağlasalar da genelde bu amaçla kullanılmazlar (124). Alt ekstremitte ödemi ve skrotal ödem için aşırı hareket kısıtlanır ve elevasyon önerilir. Skrotal ödemde soğuk uygulama ağrıyı azaltır ve sistemik kortikosteroid tedavisine de yanıt alınır (1).

Gastrointestinal bulguları, şiddetli ve cerrahi girişim gerekenler dışında, tedavi edilmeden geriler. Erken dönemde tedaviye başlansa bile bulguların ortaya çıkması önlenemez (18). Şiddetli karın ağrısı, kanama, invajinasyon gibi önemli ve hayatı tehdit edici durumlarda kortikosteroidler kullanılabilir. İnvajinasyon için baryum enema ile veya cerrahi yöntemle redüksiyon uygulanabilir. Obstrüksiyon, perforasyon ve nekroz için ise rezeksiyon düşünülebilir. Kortikosteroidin, oral veya parenteral 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılması GİS, MSS komplikasyonları ve

artriti dramatik olarak iyileştirir. Bu tedavi, hastalığın süresini kısaltamaz ve tekrarları önleyemez (1,18). Steroidlerin GİS'e olan zararlı etkilerinden dolayı antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri veya mukozal koruyucular steroidlerle beraber mutlaka verilmelidir (69). Faktör XIII verilmesinin özellikle GİS tutulumu olanlarda faydalı olabileceği belirtilmektedir (76).

Henoch-Schönlein Purpuralı çocukların birçoğunda böbrek tutulumu geçici olup tedavi gerektirmez. Olguların yalnızca %1-5'inde kronik böbrek hastalığı gelişir ve bu sekeli önlemek için de tedavi gerekir (125). Şiddetli HSP nefriti acil ve daha yoğun tedavi gerektirir. Böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığı böbrek biyopsisi yapılma endikasyonudur. Tedavinin yönünü böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler ve eğer bu oran %50'den fazla ise tedaviye hemen başlanması gerekmektedir. Metilprednizolon, günde 3 veya 5 kez 30 mg/kg/doz'dan toplam 1 gr/günü geçmemek üzere parenteral uygulanır. Yoğun tedavi sonrası kortikosteroidler, hastalığın seyrine göre uygun süre ve dozda kullanılmaya devam edilir. Sekiz haftalık kortizon tedavisine yanıt vermeyen olgularda azotioprin ve siklofosfamid gibi steroid dışı immünsüpresif ilaçlar antiinflamatuvar dozda tedaviye eklenmelidir (55, 56). Şiddetli HSP nefritinde, trombotik olayların varlığında ve antikardiolipin ve antiposfolipid antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler (aspirin 3-5 mg/kg/gün) kullanılabilir (1).

Plazmaferez erişkinlerde kullanılmaktadır ancak çocuklarla ilgili yapılan yeterli çalışma yoktur. Plazmaferezin HSP'li çocuklarda kullanımı ile ilgili retrospektif bir çalışmada; plazmaferez, steroid, azotioprin ve siklofosfamid kombinasyonu uygulanmış 17 hastanın 14'ünde ciddi böbrek tutulumu olup 5'inde son dönem böbrek yetmezliği görülmüştür, diğer 3 çocukta da serebral vaskülit tespit edilmiş ve tedavi sonrası hepsi iyileşmiştir (126). Yüksek doz metilprednizolonun azotioprin veya siklofosfamid ile kombinasyonunun ciddi HSP nefritinde faydalı olduğuna dair kanıtlar artış göstermektedir (127). HSP nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği olduğunda periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekir. Kronik böbrek yetmezliği oluştuğundan sonra böbrek nakli bir tedavi imkanıdır. Nakil böbrekte HSP nefritinin tekrarlamaı çok nadiren görülebilmektedir (29).

2.1.12 Prognoz

Henoch-Schönlein purpurası genellikle akut, kendi kendine sınırlanan bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı için prognoz çok iyidir. Çocuklarda hastalık erişkin yaş grubuna göre daha hafiftir, daha kısadır, daha az tekrarlar. Çocukların %95'inde hastalık ortalama 4 hafta (3 gün-2 yıl) içerisinde herhangi bir sekel bırakmaksızın tamamen düzelir. HSP'de erken dönemde en dramatik ve ciddi komplikasyonlar GİS ile ilgilidir. Hastaların %2'sinden azında uzun dönemde ciddi bir komplikasyon gelişebilir. Hastalar erken dönemde nadiren GİS komplikasyonlarına, böbrek yetersizliğine ve MSS tutulumuna bağlı olarak kaybedilebilir. Çok ender olarak rastlanan MSS bulguları sayılmazsa, böbrekler dışındaki sistem bulguları kronikleşmez (1, 56, 128, 129). Hastalık çocukların %30-50'sinde en az bir defa tekrarlarken bu durum özellikle ilk 6 haftalık dönemde daha sık görülür. Döküntü ve karın ağrısı sık görülür ve genellikle daha hafif ve kısa sürelidir (18, 82).

En sık görülen ciddi komplikasyon hastalığın geç döneminde diğer organ sistemlerine ait semptomlar kaybolduktan sonra ortaya çıkan son dönem böbrek hastalığıdır ve HSP'de böbrek nedenli mortalite %1-3'tür. Nefritik sınırlarda proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 3-6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Hastaların %15'inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun dönem yakından takip edilmelidirler. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra % 40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetmezliği saptanır (29). HSPN'nin böbrek yetmezliği gelişme riskleri MEADOW sınıflamasına göre belirtilmiştir (Tablo 4) (130, 131).

Tablo 4: HSPN'nin MEADOW sınıflandırılması ve böbrek yetmezliği gelişme riski

1- Mikroskobik hematüri	<%5
2- Hematüri + Proteinüri (<1gr/gün)	<%15
3- Proteinüri (<1gr/gün) + Akut nefritik sendrom	>%15
4- Makroskobik hematüri + Nefrotik sendrom	%40
5- Nefrotik sendrom + Akut nefritik sendrom	%50

Kronikleşme eğilimi nedeni ile nefritin her olguda nasıl bir seyir izleyeceğini tahmin etmek önemlidir, ancak bu konuda kesin veri yoktur. Her ne kadar HSP geçiren hastaların küçük bir kısmı kronik böbrek yetersizliğine giderse de yoğun bir tedavi ile bu gidişin önlenebileceği ümidi ile bu hastaların önceden belirlenmesi gerekmektedir (1, 56, 127, 128).

2.1.13 HSP, İnflamasyon ve Oksidan/Antioksidan Sistem Arasındaki İlişki

HSP, sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. TNF- α ve IL-6 içeren spesifik olmayan proinflamatuvar sitokinler, akut HSP'li çocuklarda, iyileşme evresi ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir (46, 47, 50). Özellikle böbrek tutulumu olan hastalarda serum TNF- α düzeyi nefritsiz olanlardan daha yüksektir (50). Başka bir proinflamatuvar sitokin olan ve aynı zamanda güçlü bir kemoatraktan olan IL-8, akut HSP'li hastaların serumlarında yükselir (46, 51). Yapılan çalışmalarda, akut HSP'li hastalardan elde edilen hem serum hem de dolaşımdaki IgA'nın IL-8 salınması için endotel hücrelerini uyardığını ortaya koymuştur (46, 51, 132).

Reaktif oksijen metabolitleri, oldukça reaktif ve dolayısıyla tahrip edici moleküllerdir, sistemik vaskülit ve böbrek hastalığı da dahil olmak üzere birçok patolojik yıkıma neden olabilir. HSP'de artmış oksidatif stres vardır ve lipid peroksidasyonu HSP patogenezinde ve böbrek hasarının gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (10, 46,). Nötrofil aktivasyonu, protein oksidasyonu ve nitrik oksit yükselmesi akut HSP ile ilişkili bulunmuştur (11, 46, 133).

2.2 SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir elementtir. Oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleri, oksijen türevi radikallerdir (134, 135).

Serbest radikal reaksiyonları, aerobik yaşam formlarının ortaya çıkışında rol almış önemli reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların vücuda getirdiği katkıların yanında,

yaşayan organizmaya zarar verebilme özellikleri bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Günümüzde radikallerin artmış üretiminin hastalıkların nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır (136). Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Yani sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerini bozarak zararlı etkilere yol açarlar (137).

Metabolik yollarla ya da dış kaynaklı faktörlerin etkisi ile vücutta oluşan süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi maddelere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir (138, 139).

Serbest radikaller, biyolojik sistemde travma, infeksiyon, inflamasyon gibi immun sistemin aktive olduğu durumlarda, iskemi-perfüzyon doku hasarında, yüksek konsantrasyonda O_2 kullanımında aşırı miktarda oluşur (140-142). Sepsis, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), diabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar, astım, bronkopulmoner displazi, otoimmün hastalıklar, SLE, sistemik skleroz, sjogren sendromu gibi birçok hastalığın patogeneğinde serbest radikal hasarı suçlanmıştır (143-151).

2.2.2 Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest radikaller hücre içinde antioksidan kapasiteyi aşan yüksek konsantrasyonlarda oluştukları zaman; başta lipidler olmak üzere, protein, DNA, karbonhidratlar ve enzimler olmak üzere birçok molekülle reaksiyona girdikleri belirtilmiştir (152).

2.2.3 Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları ve Bileşenleri

2.2.3.1 Antioksidan Sistemler

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında az miktarda serbest radikal üreten bazı kimyasal bileşikler vardır. Bunlara prooksidan, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise “*antioksidan*” adı verilir. Normal hücre içinde antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. İskemi ya da travma gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır ve oksidanların zararlı etkileri görülür (153, 154).

2.2.3.1.1 Enzimatik Antioksidanlar:

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak SOR’u kullanan ve süperoksiti H_2O_2 ’ye çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon “*oksidatif strese karşı ilk savunma*” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki O_2^- düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, ARDS, böbrek yetmezliği, fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (155-157).

Katalaz (CAT)

Bu enzim, GPx ile beraber hücre içi H_2O_2 ’nin yok edilmesi veya vücuttan atılmasında rol alır. CAT’ın doku dağılımı, SOD gibi geniştir. Ancak karaciğer, böbrek ve eritrositler rölatif olarak bu enzimi daha yüksek düzeylerde bulundurlar. Hücre içinde sitozolde de bulunmakla birlikte, daha çok peroksizomlarda bulunur. CAT özellikle H_2O_2 ’nin arttığı durumlarda etkilidir ve H_2O_2 ’i, oksijen ve suya dönüştürerek ortadan kaldırır (158).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Vücudun bütün doku ve hücrelerinde bulunmakla birlikte organlara göre farklılıklar mevcuttur. Beyindeki aktivitesi diğer bazı dokulara göre daha azdır. Hücre içinde

sitoplazmada ve mitokondride daha yoğun olarak bulunur. H_2O_2 'nin ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. GPx'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GPx, oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, H_2O_2 'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (158).

Glutasyon-S-Transferaz (GST)

GST dimerik yapıda olup sitozolde bulunmaktadır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda rolleri olan GST'ler çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalize eder (159).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Yükseltgenmiş (okside) glutasyonu indirgenmiş (redükte) hale çevirir. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan flavin adenin dinükleotit (FAD)'a transfer edilir. Daha sonra GSH'ın iki sisteini arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyona aktarılmış olur (134, 160).

Mitokondrial sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (139).

2.2.4 Nonenzimatik Antioksidanlar

β -karoten, α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), ürat, seruloplazmin, sistein, miyogloblin, transferin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, albumin, methionin, melatonin ve glutasyon önemli nonenzimatik antioksidanlardır (161).

2.2.5 Eksojen Antioksidanlar

Vitamin A, vitamin C, vitamin E, allopurinol, oksipurinol, folik asit, pterin aldehit, adenzin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, trolox-C (vitamin E analogu), mannitol, Dimetil sulfoksit , sitokinler, demir selatörleri ve mannitol eksojen antioksidanlardır (161).

2.2.6 Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA)

Serbest radikallerin hücre zarlarındaki yağ asitleri ile reaksiyona girerek sonuçta zar bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanan reaksiyon dizisine lipid peroksidasyonu denir. Bu sürecin başladığını gösteren en iyi gösterge MDA'dır (137, 160). Lipid peroksidasyonu ölçmekte kullanılan çok sayıda metot bulunmaktadır. Ancak baştan sona bütünüyle lipid peroksidasyon reaksiyonunu tam olarak ölçen tek bir metot bulunmamaktadır. Farklı metotlar arasında seçim; metot ile lipid peroksidasyonuna ait hangi ürünün ölçüldüğüne, işlem süresine, metodun sensitivite ve spesifitesine ve metot da ihtiyaç duyulan teknik aletlere göre yapılmaktadır (162). MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun dolayısıyla oksidan sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (163).

2.3 ÇİNKO

2.3.1 Çinkonun Emilimi ve Fonksiyonları

Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir (164). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (164, 165).

Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (166).

Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon

sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (166).

Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir (164).

Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (164).

Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (166).

2.3.2 Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.
2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidrilden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan SOD'un ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır (165).

2.3.3 Çinko ve İnflamasyon

Çinko, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri arttırdığından, düşük çinko durumu, iltihaba ve oksidatif strese neden olur (167).

Farelerde yapılan bir çalışmada düşük çinko alımı ile inflamatuvar sitokinlerin arttığı ortaya konmuş (168).

Bao ve ark. (169)'nın yaptığı çalışmada 6 ay boyunca 45 mg / gün çinko takviyesi alan sağlıklı yaşlı yetişkin gönüllülerde, plasebo alan gönüllülere kıyasla vasküler inflamasyon belirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir.

2.4 GELSOLİN

2.4.1 Gelsolin ve Aktin İlişkisi

Gelsolin plazmada dolaşan Ca^{+2} bağımlı çok fonksiyonlu aktin düzenleyici bir proteindir (12). Önemli bir aktin-bağlayıcı protein ve hücresel sitoskeleton dinamiğinin düzenleyicisidir.

Gelsolinin ikisi sitoplazmik, biri de sekretuar ekstraselüler plazma izoformu olarak üç izoformu vardır. Bunlar matur plazma (sekretuar) gelsolin (pGSN), sitoplazmik gelsolin (cGSN) ve üçüncüsü gelsolin-3 adıyla anılan nonsekretuar minör formdur (170).

Sitoplazmik gelsolin geniş bir doku grubunda eksprese edilir, gelsolin-3 ise daha çok beyindeki oligodendrositlerde, akciğerlerde, testiste eksprese edilir ve aksonun etrafındaki myelinin yeniden şekillendirilmesinde rol alır. pGSN kas hücrelerinde üretilir ve dolaşıma verilir (171, 172). cGSN hücre iskeletinin yapısını düzenler ve kapaklanma proteini olarak önemli bir rolü vardır. Bakteriyel liposakkaritlere ve ATP'ye bağlanır ve antiinflamatuvar, antibakteriyel özellikler gösterir (173). cGSN tüm doku ve hücrelerde eksprese edilmesine rağmen hücre diferansiasyonu, karsinogenez aşamasında ekspresyon düzeylerinde farklılıklar vardır (174, 175). İnsanlarda gelsolin normal düzeyleri yaklaşık 190-300mg/L (ort:250mg/L) olmasına rağmen pGSN düzeylerinde farklı metodlarla çalışılmasına bağlı olarak bazı farklılıklar bildirilmiştir (16, 176, 177). Gelsolin 2. trimestrda amniyotik ve serebrospinal sıvıda bulunmaktadır (178, 179).

2.4.2 Gelsolin Süperailisi

Gelsolin ailesi proteinleri esas olarak aktin dinamiklerini düzenleyen gelsolin benzeri domainin çekirdek yapısından oluşur. Gelsolin gibi, gelsolin ailesinin CapG, flightless- 1, villin ve supervillin gibi bazı üyeleri de çok fonksiyonludur (15, 180).

2.4.3 Gelsolin ve Apoptoz

Gelsolin patolojik koşulların durumuna, hücre tiplerine ve spesifik dokulara bağlı olarak apoptozu artırır veya inhibe eder (181, 182). Apoptoz sırasında çoğu hücrede gelsolin; caspaz-3 daha az oranda caspaz-8 ve TNF tarafından parçalanır. Gelsolinin N terminal parçası, Ca^{+2} kontrollü kesme aktivitesini, monomerik aktini bağlama kapasitesini ve aktin iskeletinin hızlı depolimerizasyonunu tetikleme özelliğini kaybeder. N-terminal gelsolin ekspresyonu apoptozu uyarır. Bunun aksine gelsolinin apoptozu inhibe ettiği de bildirilmiştir (183).

2.4.4 Gelsolin ve Fagositoz

Fagositoz hasarlı hücrelerin ve mikroorganizmaların ortadan kaldırılması için gerekli bir süreçtir. Fagositoz kompleman aracılı ve IgG aracılı ve fibroblastlarda integrinler aracılığıyla olmak üzere üç tiptir (15). Gelsolin oluşmaya başlamış fagozomlar içinde fazlaca bulunur (184). Gelsolin Fc reseptörleri ve integrin aracılı fagositozda rol alır fakat kompleman aracılı fagositozda rolü yoktur (185-188).

2.4.5 Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu

Sitoplazmik gelsolin ekspresyonunun idiyatik interstisyel pnömoni, kardiyak hastalıklar, oksidatif stres ve yaşlanmış hücre ve dokularda arttığı gösterilmiştir. Çeşitli kanserlerde cGSN'in baskılandığı gözlenmiştir ve romatoid artritte gelsolinin iki izoformu sorumlu tutulmaktadır (15). Akut karaciğer yetmezliği, miyokard enfarktüsü, septik şok, kas nekrozu, ARDS, deneysel akut akciğer hasarı ve allojenik kök hücre naklinden sonra dolaşımdaki gelsolinin azalmasıyla pGSN düzeylerinde belirgin bir baskılanma olur ve bu F aktinin temizlenmesiyle sonuçlanır (16, 176, 189-192). Fin tipi familial amiloidozda ve pediatrik multipl sklerozda ise pGSN düzeylerinde artış olmaktadır (177, 193). Gelsolinin değişen ekspresyonu çeşitli durumlarda koruyucu ya da zararlı olabilir. Örneğin cGSN oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında fonksiyon gösteren yapıya sahiptir (194).

Bu antioksidan özelliği sayesinde oksidatif strese cevap olarak gelsolin düzeylerindeki artma hücreleri ölümden kurtarır. Bunun tersi olarak da gelsolin düzeylerindeki artış myokard enfarktüsü ve kalp yetersizliği gibi durumlarda patolojik remodellingi tetikler ve ventilatörün indüklediği akciğer hasarı gibi durumlarda pulmoner inflamasyon gelişimini sağlar (195-197).

2.4.6 Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma

Sitoplazmik gelsolin Fc reseptörleriyle ve integrin aracılı fagositozda rol oynar. pGSN'in aktin temizleme fonksiyonu vardır. Plazma gelsolin inflamasyon ve enfeksiyon süresince hücrelerden salınan aktin filamentlerini koparır ve temizler (198, 199). Zarfsız litik parvoviruslerle yapılan bir çalışmada gelsolinin, lizozomal ve geç endozomal veziküller vasıtasıyla, virüsün nükleustan hücre periferine çıkmasını kolaylaştırdığı görülmüştür (200). Çeşitli organ yaralanmaları ve hastalıklar pGSN düzeylerinde uzun süreli azalmalara neden olur. pGSN düzeylerindeki bu azalmanın derecesi ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede yatış süresi ile ters orantılıdır (16, 176, 189). Gelsolinin inflamatuvar hastalıklardaki biyolojik rolünü anlamak amacıyla GSN-/- farelerde çalışmalar yapılmıştır. GSN-/- fareler inflamatuvar uyarılara daha yavaş cevap vermiş, intraperitoneal tiyoglukonat damlatıldığında bu farelerde erken akut fazda inflamatuvar yanıtın küntleştiği ve pulmoner damarlarda geçirgenlik artışının olduğu görülmüştür. Gelsolin -/- farelerde cGSN ve pGSN eksiktir ve bulgular pGSN'in inflamasyona karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (201, 202). pGSN'in diğer temizleme rolü lipopolisakkarit (LPS) ve lipoteikoik asitleri (LTA) bağlaması ve inaktive etmesiyle olur. Bu moleküller Gr (-) ve Gr (+) bakterilerin hücre duvarında bulunur ve bunların gelsoline bağlanma yeri polifosfoinositid (PPI)'lerin gelsolin ile etkileşme yeri ile aynıdır (203, 204). Bu bağlanma bölgesi gelsolini bağlayan LPA ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi diğer biyoaktif inflamatuvar moleküller için de bir odaktır (205, 206). Buna ek olarak pGSN fibronektin ve glikoproteine de bağlanabilir (207, 208).

Son çalışmalar bleomisin veya LPS ile oluşan akciğer inflamasyon modelinde gelsolinin nötrofil infiltrasyonunu ve epitelyal apoptozu etkilediğini göstermiştir. GSN -/- fareler ventilatörün indüklediği akciğer hasarında akciğer

inflamasyonundan ve fibrozisten korunmuştur. Bu korunmanın nötrofil infiltrasyonunun, kemotaksisin ve epitelyal apoptozun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (195, 197). Gelsolin kronik inflamatuvar hastalıklarda da rolü olduğu bilinmektedir (209).

Gelsolinin antiinflamatuvar özelliği ile ilgili bazı çalışmalar yayınlanmıştır. İnflamatuvar hastalıklarda hastalığın şiddeti ile ters orantılı olarak pGSN seviyesi düşer (170).

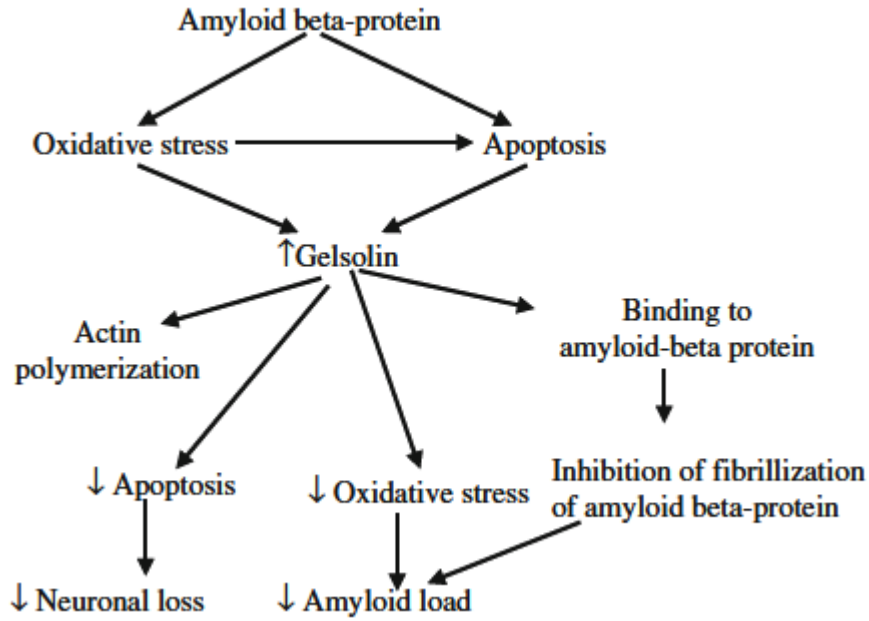
Mounzer ve ark. (176) tarafından yapılan bir çalışmada majör/minör travmalı hastalarda (n=65), pGSN seviyeleri YBÜ'ne kabulde ölçülmüş ve major travma geçirenlerde pGSN seviyeleri sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur. pGSN seviyesi düşük bulunanlar daha uzun süre mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuş, ARDS gelişen hastalarda ARDS gelişmeyenlerden daha düşük tespit edilmiştir.

Travma, yanık veya cerrahi müdahale nedeniyle cerrahi YBÜ'ne kabul edilen başka bir hasta grubunda (n=31) pGSN konsantrasyonu ölçülmüştür (210). pGSN seviyesi düşük olan hastalarda YBÜ'nde kalış, uzun süreli ventilatör bağımlılığı ve hastane içi ölüm riskinde artış saptanmıştır.

Wang ve ark. (16) hem şiddetli sepsis hem de septik olmayan kritik hastalardaki başvuru pGSN düzeylerini sağlıklı kontrol bireylerden anlamlı derecede düşüktür bulmuşlardır.

Gelsolin, aktin polimerizasyonunu kontrol etmenin yanı sıra bir anti-amiloidojenik, antioksidan ve anti-apoptotik protein görevi görebilir (Şekil 3). Son çalışmalarımız, oksidatif strese yanıt olarak hücrelerde gelsolin seviyesinin arttığını gösterdi. Hücredeki oksidatif strese yanıt olarak artan gelsolin, gelsolin'in antioksidan özelliklere sahip olabileceğini belirtir. Chauhan ve ark. yaptığı çalışmalarda, oksidatif strese yanıt olarak hücrelerde gelsolin seviyesinin arttığını göstermişler. Alzheimer hastalığında gelsolinin anti-amiloidojenik rolünü tespit etmişlerdir (211).

Gelsolin iki önemli protein, yani aktin ve amiloid beta-proteininin fibrilleşmesini düzenler. Oksidatif stres ve apoptozda Gelsolin düzeyleri artar, bu koşullar altında koruyucu etkileri olabilir. Amiloid beta-protein, apoptozu ve oksidatif strese neden olabilir. Oksidatif stres kendiliğinden apoptozise neden olabilir (211).



Şekil 3: Alzheimer hastalığında gelsolin rolünün şematik gösterimi

2.4.7 Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları

Gelsolin çeşitli hastalıklarda periferik kanda saptanabilen bir biyomarker olarak kullanılabilir. Gelsolin aktin remodellingi sayesinde kanserlerde metastatik potansiyeli belirleyebilir. Gelsolin kardiyovasküler hastalıklarda da önemlidir, artması konik kalp yetersizliğinin bir göstergesi olabilir. Aksine, akut miyokard enfarktüsünde azalması akut hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabilir (15).

Kronik kanser tedavilerinde metastazlar, kronik kardiyovasküler hastalıklarda remodelling ve kronik inflamatuvar hastalıklarda immün hücre aktivasyonu; gelsolin inhibisyonu ile önlenebilir. Akut nörodejenerasyon veya aşırı protein depolanması gibi durumlarda rekombinant gelsolin veya küçük moleküler gelsolin benzeri preparatları kullanmak, gelsolinin aktini fragmentlere ayırmak ve/veya bağlamak gibi işlevlerini gerçekleştirebilir. Uygun dozda rekombinant insan gelsolin preparatlarının infüzyonu ile hayvan modellerinde hiperoksi, yanık ve sepsis durumlarında gelişen hasarın önlendiği ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (191, 212, 213).

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun (TUEK) 09.05.2017 tarih, karar no:3 ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 02.06.2017 - 2017/296 onayı alındı.

Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Emel-Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Nefroloji Polikliniği'ne Mayıs 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran HSP tanılı hastalar ve Genel Pediatri Polikliniği ve Sosyal Pediatri Polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklardan seçilerek gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip, istemedikleri soruldu. Çalışmaya alınan çocukların yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışmaya 2-16 yaş arası HSP tanısı konulan 48 hasta (HSP grubu) ve benzer yaş ve cinsiyetten seçilen 30 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı. Çalışmaya alınan 48 HSP'li hastadan kontrollere gelmeyen ve çalışmaya katılmak istemeyenler çıkarıldığında 30 HSP'li hasta ile çalışmaya devam edildi.

Çalışmaya alınan tüm vakaların; yaş, cinsiyet, kronik hastalıklarının olup olmadığı, ilaç kullanma öyküsü, geçirilmiş ÜSYE öyküsü, HSP'li hastaların organ tutulumları gibi sorular ve fizik muayene bulguları, kan basıncı, vücut ağırlığı, boy ölçümleri bir form doldurulmak sureti ile kaydedildi (Form 1).

3.1 Çalışma Grupları:

HSP grubu: Bu grup American Collage of Rheumatology (ACR) ve European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PReS) tarafından belirlenen kriterlere göre HSP tanısı konulan hastaları içermektedir.

HSP grubundaki hastalar “**HSP aktif**” ve “**HSP remisyon**” grupları olmak üzere 2 grup olarak ele alındı.

HSP aktif grubu (n:30): Bu grup HSP grubu hastalarının ilk tanı anındaki, hastalığın aktif olarak belirti ve bulgularının gözlemlendiği dönemdeki değerlendirmeleri içeriyordu.

HSP remisyon grubu (n:30): Bu grup hastalığın aktif döneminden yaklaşık 1-2 ay sonrasında gerek klinik gerekse laboratuvar olarak belirti ve bulgularının tamamen düzeldiği HSP grubu hastaların değerlendirmelerini içeriyordu.

Kontrol grubu (n:30): HSP grubu aktif ve remisyon dönemleri ile kıyaslamak için benzer yaş ve cinsiyetten 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki özelliklere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı;

- Çalışma öncesi herhangi bir tedavi (steroid veya NSAİ) kullanmış olanlar
- Akut veya kronik enfeksiyonu olan ve tedavisi henüz tamamlanmamış olanlar
- Kronik bir hastalık varlığı

3.2 Çalışma gruplarında yapılan laboratuvar değerlendirmeler;

- HSP grubundaki olgulara tanı konulduğu andaki hastalığın aktif olduğu dönemde (HSP aktif grubu) ve hastalık belirti ve bulgularının tamamen düzeldiği remisyon döneminde (HSP remisyon grubu) ve sağlıklı kontrol grubunda
 - Tam idrar tetkiki (TİT),
 - Tam kan sayımı, Kan biyokimyası,
 - Sedimentasyon ve CRP,
 - ANA, C3
 - Serum çinko
 - pGSN
 - Serum MDA, GPx, SOD düzeyleri ölçüldü.

3.2.1 Tam kan ve biyokimyasal parametrelerinin ölçümü

Tam kan sayımı, sedimentasyon, tam idrar tetkiki, idrar mikroproteini, idrar kreatinini, CRP, kan biyokimyası (Bun, Cr, Na, K, Cl, AST, ALT, LDH, total protein, albumin...) ANA, C3, IgA, hepatit markerları (Anti HBs, HBsAg, Anti HCV) hastanemiz laboratuvarında çalışıldı.

3.3 Malondialdehit (MDA) tayini

3.3.1 Ölçüm Prensibi

Malondialdehit kiti (Cayman Chemical) plazma, serum, idrar, doku homojenatları ve hücre lizatlarındaki lipid peroksidasyonunu test etmek için basit, tekrarlanabilir ve standartlaştırılmış bir araç sağlar. MDA ve TBA (thiobarbitürik asit)'nın yüksek sıcaklık (90-100°C) ve asidik koşullar altında reaksiyonuyla oluşan MDA-TBA bileşiğinin oluşturduğu renk değişimi, 530-540nm'de kolorimetrik olarak spektrofotometre ile ölçülür.

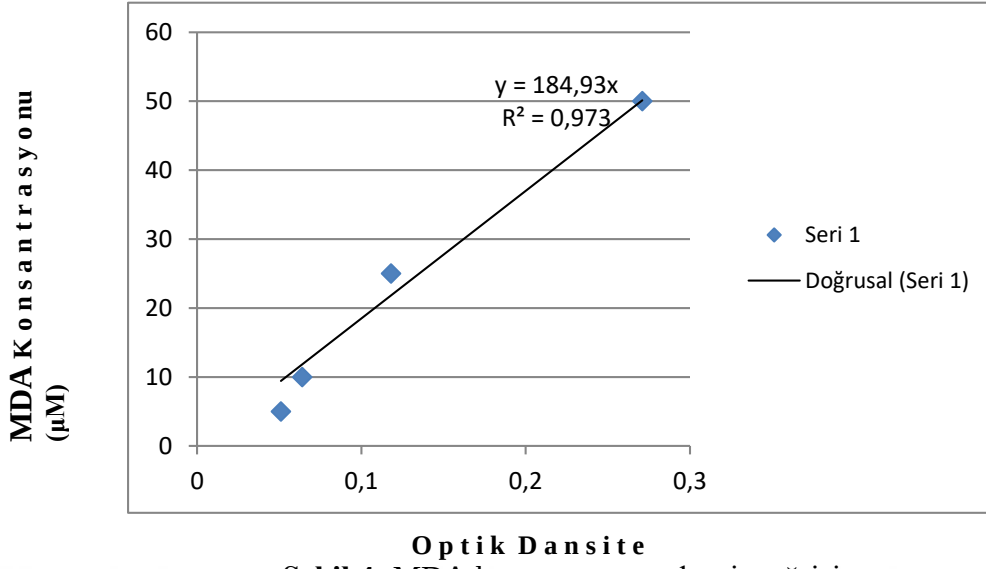
3.3.2 Örnek Hazırlama (Serum)

Normal insan serumu 1.86-3.94µM 'lik bir lipid peroksit seviyesine (MDA açısından ifade edilmiştir) sahiptir.

1. Antikoagülan kullanılmadan kan toplandı.
2. 25°C'de 30 dakika kan pıhtılaşmasına izin verildi.
3. Kan 2,000 x g'de 15 dakika 4°C'de santrifüjlendi. Beyaz renk katman tabakasını bozmadan üstteki sarı serum tabakası pipetlendi. Serum -80°C'de donduruldu.
4. Deney yapmadan önce serumun seyreltilmesine gerek yoktur.

3.3.3 Ölçüm Yöntemi

1. Numunelerin standart numara ile tüp kapakları etiketlendi.
2. Uygun şekilde etiketlenmiş 5 ml tüplere 100 µl örnek veya standart eklendi.
3. Tüplere 100 µl SDS solüsyonu eklenerek ve karıştırıldı.
4. Her şişeden 4 ml renk reaktifi aşağı doğru kuvvetli bir şekilde eklendi.
5. Kaynatma sırasında tüpleri dik tutmak için şişelere ya da başka bir tutucuya yerleştirildi.
6. Kuvvetli kaynar suyun içine şişeler yerleştirildi. Şişeler bir saat kaynatıldı.
7. Bir saat sonra reaksiyonu durdurmak için hemen tüpler çıkarıldı ve buz banyosuna yerleştirildi. Buz üzerinde 10 dakika inkübe edildi.
8. 10 dakika sonra, tüpleri 10 dakika 4°C'de 1,600 x g santrifüjlendi. Tüpler berrak veya bulanık görünebilir. Oda sıcaklığına kadar ısıtılmasıyla bulanıklık kaybolur.
9. Tüpler oda sıcaklığında 30 dakika boyunca stabildir.
10. Her tüpten 150 µl (iki kopya halinde) alınır, küvetlere yüklenir.
11. 540 nm'de absorbansı okundu. Standart konsantrasyon-absorbans lineer regresyon eğrisine göre numunelerdeki MDA konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar µM cinsinden hesaplandı (şekil 4).



Şekil 4: MDA konsantrasyon-dansite eğrisi

3.4 Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü

3.4.1 Ölçüm Prensibi

Glutasyon peroksidaz (GPx) ve okside glutasyon (GSSG) aktiviteleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle analiz edildi (Cayman Chemical). GPx aktivite tayin yönteminin esası, H₂O₂ varlığında indirgenmiş glutasyonun GPx tarafından okside glutatyona oksitlenmesi ve oksitlenen GSSG'nin glutasyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar redükte glutasyon (GSH)'a dönüştürülmesi esnasında ortamda bulunan NADPH kullanılması ve kullanılan bu NADPH miktarındaki, dolayısıyla absorbansdaki azalmanın 340 nm dalga boyunda izlenmesi esasına dayanmaktadır.

3.4.2 Ölçüm Yöntemi

- 1. Kör:** 120 µl assay buffer ve 50 µl co-substrate karışımından eklendi.
- 2. Pozitif Kontrol: (bovine erythrocyte GPx)**-100 µl assay buffer, 50 µl co-substrate karışımı ve 20 µl dilüe GPx (kontrol) eklendi.
- 3. Numune:** 100 µl assay buffer, 50 µl co-substrate karışımı ve 20 µl numune pipetlendi.
- 20 µl H₂O₂ eklenerek reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon başlatma zamanı kaydedildi ve H₂O₂ mümkün olduğu kadar hızlı eklendi.
- Karışması için plaka dikkatli bir şekilde birkaç saniye çalkalandı.
- En az 5 zaman noktası elde etmek için absorbansları dakikada bir 340 nm'de okutuldu. Numunelerdeki dakikalık absorbans farkı, standart eğri absorbans farkına göre kıyaslanarak enzim aktiviteleri ölçüldü (nmol/dk/mL)

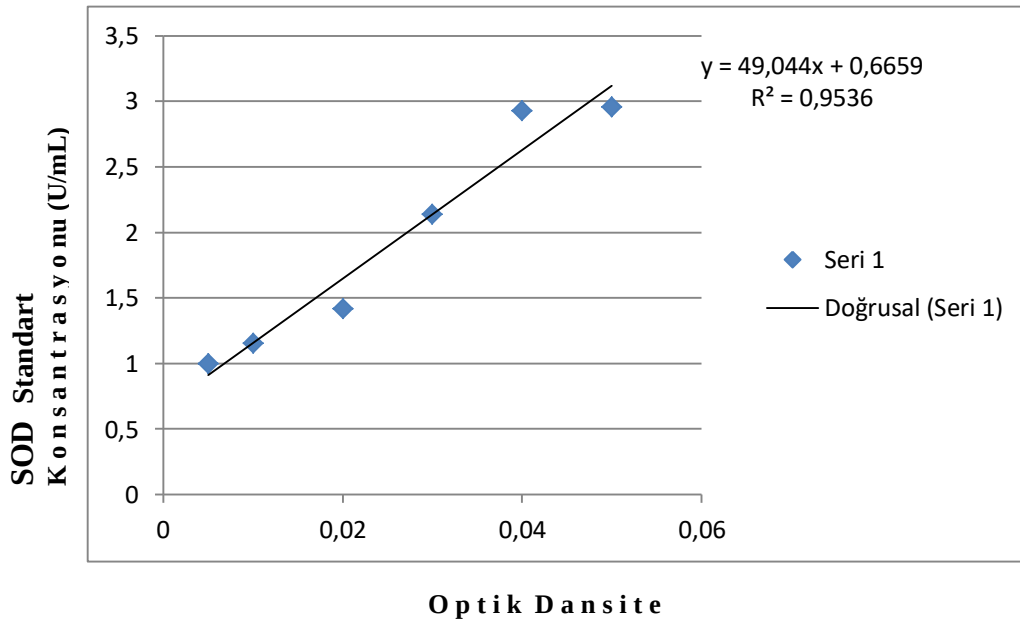
3.5 Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü

3.5.1 Ölçüm Prensibi

Süperoksit dismutaz aktivitesi mikroeliza yöntemiyle ölçüldü (Cayman Chemical). Bu yöntemde toplam SOD aktivitesi (sitozolik ve mitokondrial) ölçüldü. Bu metodla 1-3mM potasyum siyanid eklenmesi ile CuZn SOD aktivitesi ve ekstrasellüler SOD aktivitesi inhibe edilir, sadece Mn SOD aktivitesi ölçülür. Numunede ksantin oksidaz yokluğunda ve ksantin oksidaz eklenerek SOD aktiviteleri ölçülür ve aradaki absorbans fark alınır.

3.5.2 Ölçüm Yöntemi

- 1. SOD Standart:** 200µl seyreltilmiş dilüe Radikal Dedektörü ve kuyucuk başına 10µl standardı plakadaki belirlenmiş çukurlara eklendi.
- 2. Numune:** 200µl seyreltilmiş dilüe Radikal Dedektörü ve 10µl numune pipetlendi.
- 3.** 20µl ksantin oksidaz eklenerek reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon başlatma zamanını kaydedildi ve ksantin oksidaz mümkün olduğu kadar hızlı eklendi.
- 4.** Karışması için plate dikkatli bir şekilde birkaç saniye çalkalandı. Plaka ile örtüldü.
- 5.** Plate bir çalkalayıcıda oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Bir plaka okuyucu kullanarak 440-460 nm'de absorbansı okundu (Şekil 5).



Şekil 5: SOD konsantrasyon-optik dansite eğrisi

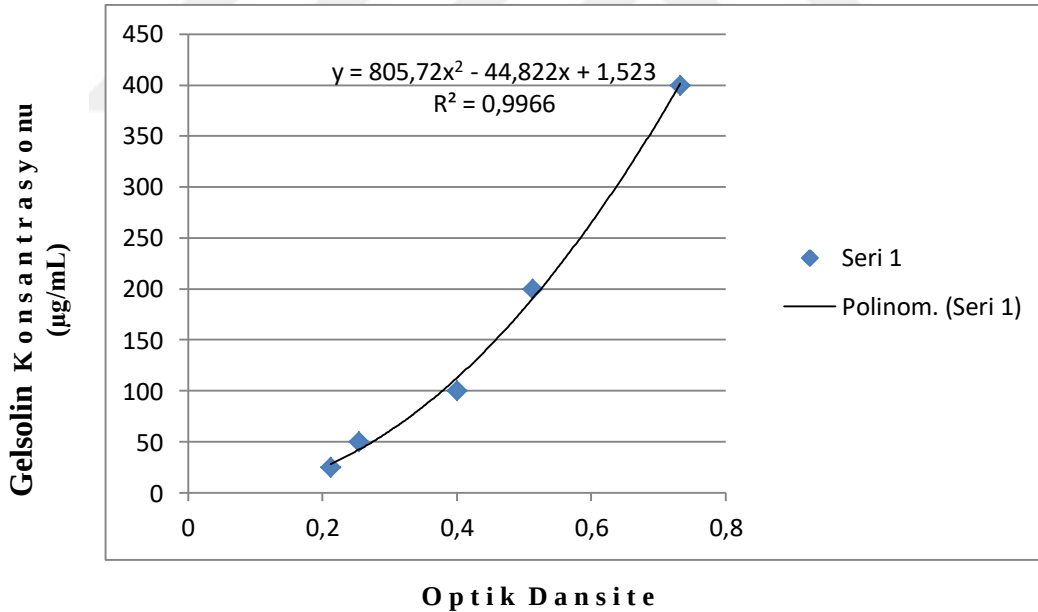
3.6 Gelsolin

3.6.1 Analize genel bakış

Gelsolin düzeyleri sandviç Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELİSA) ile çalışıldı. Plate, insan pGSN'sine özgü bir antikor ile önceden kaplanır. Yakalama antikoru standart ve numunelerde insan pGSN'sine bağlanabilir. Platedeki bağlanmamış maddeleri yıkadıktan sonra, insan pGSN'sine karşı bir biyotinlenmiş antikor, çukurlara ilave edilir. İkinci yıkamada, Streptavidin-HRP Konjugatı eklenir. Bağlanmamış enzimi uzaklaştırmak için yapılan son yıkamadan sonra, bir substrat solüsyonu (TMP) kuyucuklara eklenir ve standart solüsyonlarda veya numunede bağlanan insan pGSN'sinin miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Oluşturulan standart eğri ile numune değerleri okunabilir.

3.6.2 Sonuçların Hesaplanması

Gelsolin konsantrasyonları logaritmasına karşın optik dansite logaritmalarını noktasal olarak göstererek veri doğrusallaştırıldı. Oluşan eğim çizgisi formülü ile numunelerdeki pGSN konsantrasyonu hesaplandı (şekil 6).



Şekil 6: pGSN konsantrasyon-optik dansite eğrisi

3.7 Çinko

Serum çinko düzeyi AAS (atomik absorpsiyon spektrofotometresi) yöntemi ile flame spektrofotometre ile ölçüldü. Çinko düzeyleri 60-135 µg/dl normal aralık olarak kabul edildi. Çinko düzeyi 60 µg/dl ve altında ölçülen hastalar “çinko eksikliği” olarak adlandırıldı.

3.8 İstatistiksel Analiz

Parametrik olmayan verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin arasındaki ilişkilerin testinde ki-kare testi kullanıldı. Hasta, remisyon ve kontrol gruplarının bazı parametrik veriler için farklılıkların analizinde parametrik testler uygulandı, normal dağılıma uyup uymadığı ile ilgili bir analize ihtiyaç duyulmadı. Yine de grupların verilerinin genel dağılımı hakkında fikir edinebilmek için kutu grafikleri (box-plot) elde edilip incelendi. İki grup arasındaki farklılıkların analizinde hasta ve remisyon aynı örneklem olduğu için bu gruplar arasında bağımlı örneklem t-testi (paired sample t-test), hasta ve kontrol ile remisyon ve kontrol grupları arasındaki bağımsız örneklem t-testi (independent sample t-test) kullanıldı. Varyans homojenliğine Levene testi ile bakıldı. Veriler sayı ve yüzde, ortalama ve standart sapma, aralık (range) için minimum ve maksimum değerler ile ifade edildi. Verilerin analizi IBM SPSS 20.0 istatistik paketi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05'in altı ($p < 0.05$) olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya toplam 48 HSP tanılı hasta ve 30 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı. Hastalardan bir kısmı atak döneminde görülmelerine rağmen remisyon döneminde kontrole gelmediklerinden çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 30 HSP tanılı hasta (HSP grubu) ile çalışmaya devam edildi.

HSP grubunda (n=30) hastaların 19'u (%63,3) erkek, 11'i (%36,7) kızdı (E/K :1.7/1) ve ortalama başvuru yaşı 9.21 ± 4 yıl (1.5-16.8 yıl) idi. Kontrol grubunun (n=30) ise 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kızdı ve yaş ortalaması 8 ± 3.8 yıl (1.2-15.9 yıl) idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

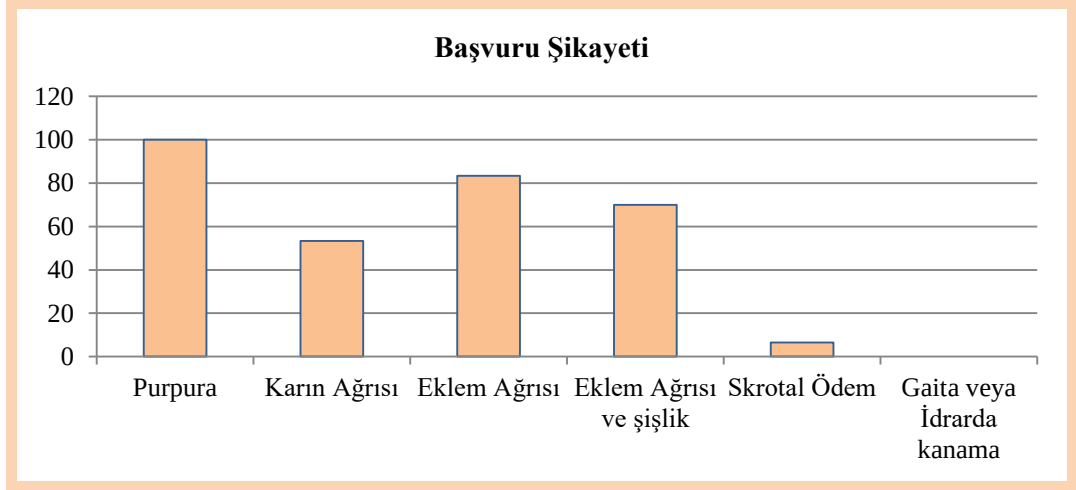
Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Gruplar	Cinsiyet		Yaş ortalaması (min-max)	p
	Erkek (n/%)	Kız (n/%)		
HSP (n:30)	19 %63.3	11 %36.7	9.21 ± 4 (1.5-16.8)	>0.05
Kontrol (n:30)	12 %40	18 %60	8 ± 3.8 (1.2-15.9)	>0.05

4.1 HSP GRUBUNUN HASTALIK BAŞVURU, TAKİP VE TEDAVİ İLE İLGİLİ GENEL ÖZELLİKLERİ:

4.1.1 HSP'li hastalar hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirildiğinde;

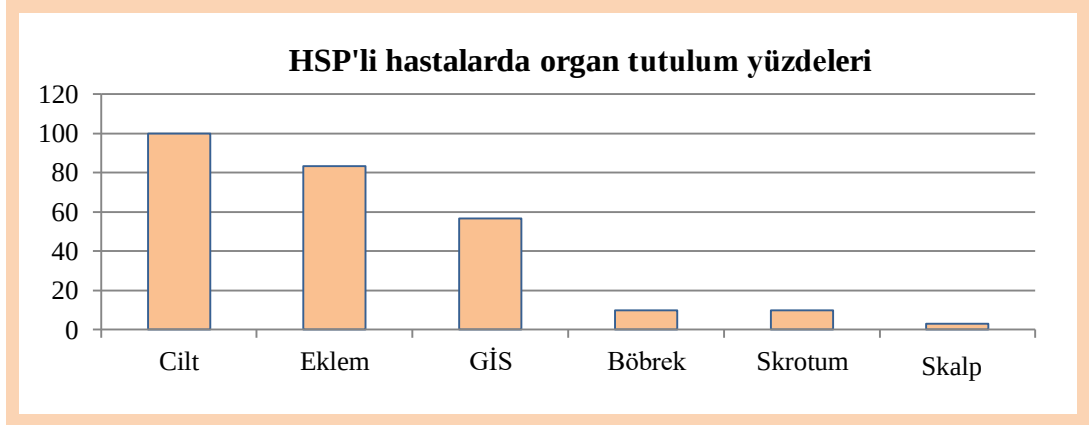
Purpurik tarzda döküntü hastaların tümünde gözlenirken (%100), karın ağrısı 16 (%53.3), eklemde ağrı 25 (%83.3), eklemde ağrı ile birlikte şişlik 21 (%70), skrotal ödem 2 (%6.6) hastada saptandı. Hiçbir hasta gaita ya da idrarda makroskobik kanama şikayeti ile başvurmadı. HSP grubunun başvuru şikayetleri Şekil 7'te gösterilmiştir.



Şekil 7: HSP'li hastaların hastaneye başvuru şikayetleri (%)

4.1.2 Hastalar organ tutulumları açısından değerlendirildiğinde;

Cilt tutulumu 30 (%100) hastada mevcutken, eklem tutulum 25 (%83,3) hastada pozitif, gastrointestinal tutulum 17 (%56.7) hastada, böbrek tutulumu 3 (%10) hastada pozitif, skrotal tutulum ise 3 (%10) hastada pozitif. Sadece bir (%3.3) hastada skalp tutulumu mevcuttu. Bir hastada da eritema nodosum gözlemlendi. Hasta grubunda merkezi sinir sistemi tutulumu görülmedi. HSP grubunun organ tutulumlarına göre yüzdeleri Şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 8: HSP grubunun organ tutulum yüzdeleri

Sadece cilt tutulumu olan 3 (%10) hasta vardı. Şiddetli karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği bulgularından en az biri saptanan HSP hastalarında GİS tutulumu var olarak değerlendirildi. Hastaların 17 (%56.7)’sinde GİS tutulumu saptandı, GİS ve renal tutulum birlikteliği 3 (%10) hastada mevcuttu.

4.1.3. Hastalar tedavileri açısından değerlendirildiğinde; eklem tutulumu olan 15 (%50) hastaya NSAİİ tedavi verilirken, Skalp ödemi, skrotal ödem, GIS tutulumu ve renal tutulum olan 15 (%50) hastaya ise steroid tedavisi verildi. İzlemde tüm hastalar ortalama 1,5-2 ay içinde remisyona girdi, ancak GIS ve renal tutulumu olan hastalardan biri yüksek doz steroid tedavisi ile yaklaşık 5 ay sonra remisyona girdi.

4.2 ÇALIŞMA GRUPLARININ RUTİN LABORATUVAR TETKİKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ:

4.2.1 Çalışma grupları tam kan sayımı değerleri açısından kıyaslandığında;

- **Ortalama lökosit (WBC) sayısı;** HSP aktif grubunda $9763.7 \pm 2729.8 /\text{mm}^3$ (5860-16390/ mm^3), HSP remisyon grubunda $7821.7 \pm 2084.6 /\text{mm}^3$ (5060-13630/ mm^3), kontrol grubunda ise $7016.7 \pm 1423.8 /\text{mm}^3$ (4030-10000/ mm^3) olarak bulundu. HSP aktif grubunda 12 (%40) hastada $10.000 /\text{mm}^3$ ve üzerindeki, hiçbir hastada $20.000 /\text{mm}^3$ ve üzerinde saptanmadı. HSP aktif grubunda, HSP remisyon grubuna ve kontrol grubuna göre ortalama WBC değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). HSP remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 6).
- **Ortalama hemoglobin (Hgb) değeri;** HSP aktif grubunda 13.23 ± 1.52 (10.8-16.6) gram/desilitre (g/dl), HSP remisyon grubunda 13.46 ± 1.28 (11.2-16.3) g/dl, kontrol grubunda 12.81 ± 0.73 (11.3-14.7) g/dl olarak saptandı. HSP aktif grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). HSP remisyon grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 6).
- **Ortalama hematokrit (Htc) değeri;** HSP aktif grubunda 39.4 ± 4.3 (31-48) (%), HSP remisyon grubunda 40.4 ± 3.5 (34-47) (%), kontrol grubunda 39.6 ± 2 (35-44) (%) olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama Htc değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0.05$) (Tablo 6).
- **Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değeri;** HSP aktif grubunda ortalama 82.1 ± 5.1 (73-92) (fL), HSP remisyon grubunda 82.2 ± 5.4 (73-91) (fL), kontrol grubunda ise 81.2 ± 5.1 (64-90) (fL) olarak tespit edildi. Gruplar arasında ortalama MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

- **Ortalama trombosit (Plt) değeri;** HSP aktif grubunda 379 ± 88 (190 –610) ($\times 10^3/\text{mm}^3$), HSP remisyon grubunda 338 ± 90 (171-553) ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 334 ± 51 (230-461) ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama plt değeri açısından HSP aktif grubunda HSP remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0.05$). Remisyon ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6).
- **Ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri;** HSP aktif grubunda ortalama 8.83 ± 0.93 (7-11.5) (fL), HSP remisyon grubunda 8.92 ± 0.97 (7.1-11.4) (fL), kontrol grubunda ise 8.81 ± 0.6 (7.2-10.1) (fL) olarak tespit edildi. Gruplar arasında ortalama MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplar arası tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
Hemoglobin (g/dl) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	13.23 $\pm$ 1.53 (10.8-16.6)	13.46$\pm$1.28^a (11.2-16.3)	12.81 $\pm$ 0.73 (11.3-14.7)
Hemotokrit (%) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	39.4 $\pm$ 4.3 (31-48)	40.4 $\pm$ 3.5 (34-47)	9.6 $\pm$ 2 (35-44)
MCV (fl) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	82.1 $\pm$ 5.1 (73-92)	82.2 $\pm$ 5.4 (73-91)	81.2 $\pm$ 5.1 (64-90)
Lökosit (/mm³) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	9763.7$\pm$2729^{b,c} (5860-16390)	7821.7 $\pm$ 3806 (5060-13630)	7016.7 $\pm$ 2599 (4030-10000)
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	379$\pm$88^{b,c} (190-610)	338 $\pm$ 90 (171-553)	334 $\pm$ 52 (230-461)
MPV (fl) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	8.83 $\pm$ 0.93 (7-11.5)	8.92 $\pm$ 0.97 (7.1-11.4)	9.81 $\pm$ 0.6 (7.2-10.1)

a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

4.2.2 Çalışma grupları akut faz reaktanları açısından kıyaslandığında;

- **Ortalama CRP değeri** HSP aktif grubunda 22.16 ± 22.64 (3.17-113) mg/L idi ve 24 (%80) hastada 5 mg/L ve üzerinde bulundu. HSP remisyon grubunda ortalama CRP değeri 5.62 ± 6.79 (3.19-34.3) mg/L, kontrol grubunda 3.45 ± 0.75 (3.19-6.43) mg/L olarak tespit edildi. HSP aktif grubunda ortalama CRP değerleri hem HSP remisyon hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). HSP remisyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 7).
- **Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)** HSP aktif grubunda 13.43 ± 9.96 (2-37) mm/saat idi ve 8 (%26.6) hastada 20 mm/saat ve üzerinde tespit edildi. HSP remisyon grubunda ortalama ESR 8.06 ± 7.95 (2-31) mm/saat, kontrol grubunda ise 4.13 ± 3.83 (2-19) mm/saat olarak saptandı. HSP aktif grubunun ESR değerleri HSP remisyon grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise fark daha da belirgin olarak bulundu ($p < 0.001$). ESR açısından HSP remisyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplar arası Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-reaktif protein değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
ESR (mm/saat) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	$13.43 \pm 9.96^{b,c}$ (2-37)	8.06 ± 7.95^a (2-31)	4.13 ± 3.83 (2-19)
CRP(mg/L) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	$22.16 \pm 22.64^{b,c}$ (3.17-113)	5.62 ± 6.79 (3.19-34.3)	3.45 ± 0.75 (3.19-6.43)

a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

4.2.3 Çalışma grupları C₃ ve IgA değerleri açısından kıyaslandığında;

C₃ ve IgA düzeyleri sadece HSP aktif grubunda ve kontrol grubunda çalışıldı.

- **Ortalama C₃ düzeyi** HSP aktif grubunda 1.43 ± 0.24 (1.03-2.25) g/L idi. Kontrol grubunda ise 1.2 ± 0.21 (0.85-1.71) g/L olarak bulundu. HSP aktif

grubunda kontrol grubuna göre ortalama C3 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 8).

- **Ortalama IgA düzeyi** HSP aktif grubunda 2.41 ± 1.08 (0.64-5.59) g/L olarak saptandı ve bütün hastalarda normal sınırlardaydı. Kontrol grubunda ise 1.36 ± 0.58 (0.29-2.43) g/L olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında IgA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arası C3 ve IgA değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar	
	HSP Aktif (n=30)	Kontrol (n=30)
C3 (g/L) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	1.43 ± 0.24^a (1.03-2.25)	1.2 ± 0.21 (0.85-1.71)
IgA (g/L) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	2.41 ± 1.08^a (0.64 -5.59)	1.36 ± 0.58 (0.29-2.43)

a; HSP Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.01$

4.2.4 Çalışma grupları Total protein ve Albumin değerleri açısından kıyaslandığında;

- **Ortalama albümin düzeyi** HSP aktif grubunda 3.87 ± 0.49 (2.5-4.9) g/dL, HSP remisyon grubunda 4.26 ± 0.33 (3.6-4.9) g/dL olarak bulunurken kontrol grubunda 4.5 ± 0.34 (4.1-5.5) g/dL saptandı. Ortalama Albümin düzeyi HSP remisyon grubunda HSP aktif grubuna göre artış göstermekle birlikte; aktif dönemde ve remisyon döneminde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu bulundu ($p<0.001$). Yine HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük düzeyde tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 9).
- **Ortalama total protein düzeyi** HSP aktif grubunda 6.76 ± 0.67 (5.4-8.1) g/dL, HSP remisyon grubunda 6.74 ± 0.52 (5.8-8) g/dL bulunurken, kontrol grubunda 7.16 ± 0.45 (6-8) g/dL saptandı. Ortalama total protein düzeyi HSP aktif grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). HSP remisyon grubunda ise ortalama total protein düzeyinde kontrol grubuna göre halen anlamlı bir düşüklük mevcuttu

($p<0.001$). HSP aktif grubu ile HSP remisyon grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplar arası Albümin ve Total protein düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
Albumin (g/dl) Ortalama±SD (Min-Max)	3.87±0.49^{b,c} (2.5-4.9)	4.26±0.33^a (3.6-4.9)	4.5±0.34 (4.1-5.5)
Protein (g/dl) Ortalama±SD (Min-Max)	6.76±0.67^c (5.4-8.1)	6.74±0.52^a (5.8-8)	7.16±0.45 (6-8)

a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p<0.05$

c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$

4.2.5 Çalışma grupları diğer laboratuvar testleri açısından kıyaslandığında;

Ortalama glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, AST, ALT, LDH değerleri, idrarda mikroprotein/kreatinin oranı bakıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). ANA pozitifliği 7 (%23.3) HSP'li hastada mevcuttu. Kontrol grubunun da 7 (%23.3) sinde ANA pozitif tespit edildi. ANA pozitifliği tespit edilen bütün hastalarda ENA profili negatif bulundu.

4.3 ÇALIŞMA GRUPLARININ LİPİD PEROKSİDASYONU VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.3.1 MDA düzeyleri,

HSP aktif grubunda ortalama 11.408 ± 3.254 (7.58-19.41) ($\mu\text{mol/L}$), HSP remisyon grubunda 10.138 ± 2.367 (7.58-14.42) ($\mu\text{mol/L}$) olarak bulunurken, kontrol grubunda 10.030 ± 2.467 (7.77-19.23) ($\mu\text{mol/L}$) olarak tespit edildi. MDA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10). Aktif, remisyon ve kontrol gruplarının MDA düzeylerine ilişkin kutu grafiği Şekil 9'da verilmiştir.

4.3.2 GPx düzeyleri,

HSP aktif grubunda ortalama 12.126 ± 8.661 (0-27.17) (nmol/mL), HSP remisyon grubunda 4.782 ± 4.314 (0-15.28) (nmol/mL) olarak bulunurken, kontrol grubunda 2.575 ± 3.471 (0-13.58) (nmol/mL) olarak tespit edildi. GPx düzeyleri HSP aktif grubunda, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu.

($p<0.001$). HSP remisyon grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı ($p<0.05$) (Tablo 10). HSP aktif, HSP remisyon ve kontrol gruplarının GPx düzeylerine ilişkin kutu grafiği Şekil 10'da verilmiştir.

4.3.3 SOD düzeyleri,

HSP aktif grubunda ortalama 4.945 ± 2.272 (2.68-12.76) (U/mL), HSP remisyon grubunda 4.667 ± 1.945 (2.08-11.91) (U/mL) olarak bulunurken, kontrol grubunda 5.192 ± 2.319 (1.29-14.8) (U/mL) olarak tespit edildi. SOD düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10). HSP aktif, HSP remisyon ve kontrol gruplarının SOD düzeylerine ilişkin kutu grafiği Şekil 11'da verilmiştir.

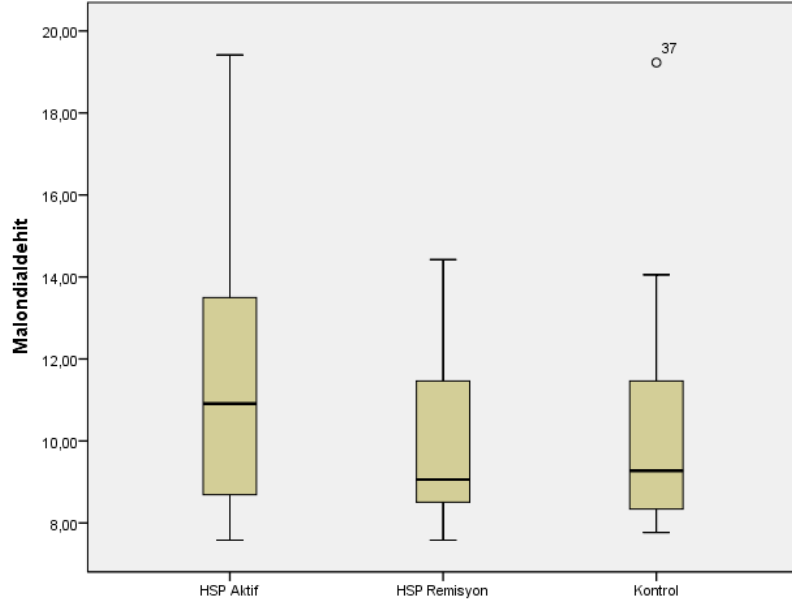
Tablo 10: Çalışma gruplarının serum MDA, GPx, SOD düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
MDA ($\mu\text{mol/L}$) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	11.408 ± 3.254 (7.58-19.41)	10.138 ± 2.367 (7.58-14.42)	10.030 ± 2.467 (7.77-19.23)
GPx (nmol/Ml) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	$12.126\pm8.661^{b,c}$ (0-27.17)	4.782 ± 4.314^a (0-15.28)	2.575 ± 3.471 (0-13.58)
SOD (U/mL) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	4.945 ± 2.272 (2.68-12.76)	4.667 ± 1.945 (2.08-11.91)	5.192 ± 2.319 (1.29-14.8)

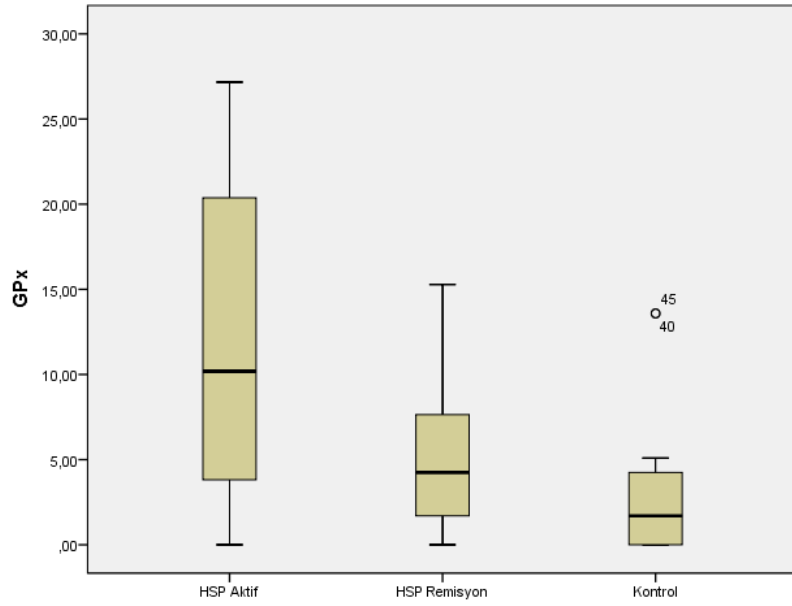
a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p<0.05$

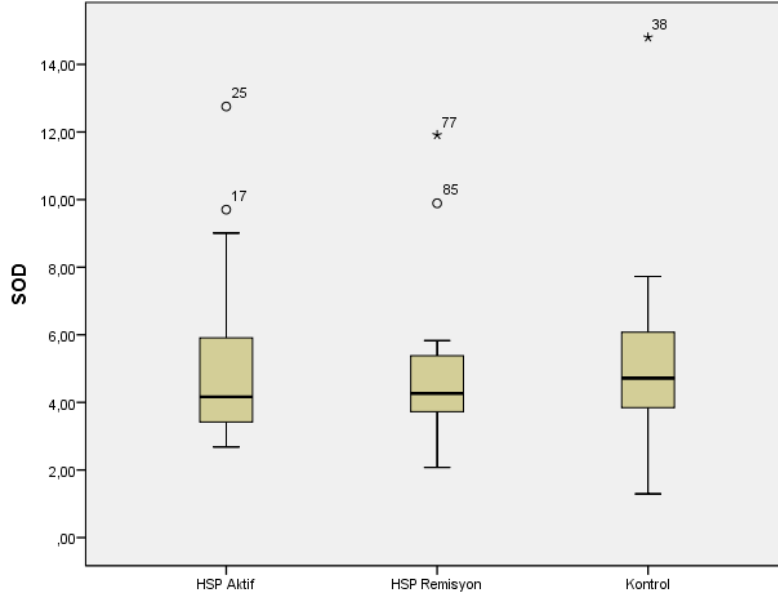
c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$



Şekil 9: Çalışma gruplarının serum MDA düzeyi



Şekil 10: Çalışma gruplarının serum GPx düzeyleri



Şekil 11: Çalışma gruplarının serum SOD düzeyleri

4.4 ÇALIŞMA GRUPLARININ SERUM GELSOLİN DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1 pGSN düzeyleri,

Çalışmaya alınan 30 HSP'li hastadan çalışılan pGSN düzeylerine bakıldığında 6 hastanın verileri uç değerler içerdiği ve istatistiksel analiz yapmayı zorlaştırdığı için gelsolin düzeyi aşırı yüksek olan 6 hasta HSP aktif ve HSP remisyon verilerinden çıkarılarak istatistiksel analiz yapıldı. HSP aktif grubunda ortalama 104.5 ± 72 (14.69-334.8) ($\mu\text{g/mL}$), HSP remisyon grubunda 74.5 ± 49.8 (8.3-195.7) ($\mu\text{g/mL}$) olarak bulunurken, kontrol grubunda 265.1 ± 257.4 (12.66-878.7) ($\mu\text{g/mL}$) olarak tespit edildi (Tablo 11). pGSN düzeyleri açısından karşılaştırıldığında HSP aktif ve HSP remisyon grubunda pGSN düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşüktü ($p < 0.001$). HSP remisyon grubunda pGSN düzeyi HSP aktif grubundan da daha düşüktü ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da (bağımlı örneklem t testi) anlamlı idi ($p < 0.02$).

Tablo 11: Çalışma gruplarının serum pGSN düzeylerinin karşılaştırması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=24)	HSP Remisyon (n=24)	Kontrol (n=30)
pGSN (µg/mL) Ortalama±SD (Min-Max)	104.5±72^c (14.69-334.8)	74.5±49.8^a (8.3-195.7)	265.1±257.4^b (12.66-878.7)

a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p<0.05$

c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p<0.05$

4.4.2 pGSN düzeyi ve yaş

pGSN düzeyi ve yaş arasında korelasyon ilişkisine bakılmış, Pearson korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 12’te verilmiştir. Gruplar arasında pGSN düzeyi ve yaş açısından anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 12: pGSN ve Yaş arasında Korelasyon Değerleri

	Gruplar					
	HSP Aktif (n=24)		HSP Remisyon (n=24)		Kontrol (n=30)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
pGSN /Yaş	-0.140	0.514	0.287	0.189	-0.003	0.985

4.4.3 Cinsiyet ve pGSN

Cinsiyet ve pGSN arasında bağımsız örneklem t-testi ile farklılık incelenmiştir (Tablo 13). HSP aktif ve HSP remisyon ve kontrol gruplarında cinsiyet ve pGSN düzeyi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 13: Cinsiyet Açısından HSP Aktif ve HSP Remisyon Gruplarının pGSN Düzeyleri Arasında Farklılıklar

	Gruplar					
	HSP Aktif (n=24)		HSP Remisyon (n=24)		Kontrol (n=30)	
	pGSN	<i>p</i>	pGSN	<i>p</i>	pGSN	<i>p</i> _{tek}
Erkek	101.8±79.3	0.784	77.8±53.8	0.634	262.2±290.0	0.960
Kız	109.8±59.3		67.9±43.4		267.0±242.1	

4.5 ÇALIŞMA GRUPLARININ SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.5.1 Çinko düzeyleri,

HSP aktif grubunda ortalama 68.39 ± 24.2 (31-161) ($\mu\text{g/dL}$), HSP remisyon grubunda 72.43 ± 18.5 (45-109) ($\mu\text{g/dL}$) olarak bulunurken, kontrol grubunda 74.83 ± 9.4 (47-93) ($\mu\text{g/dL}$) olarak tespit edildi. Çinko düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Çalışma gruplarının serum çinko düzeylerinin karşılaştırması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
Çinko ($\mu\text{g/dL}$) Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	68.39 ± 24.2 (31-161)	72.43 ± 18.5 (45-109)	74.83 ± 9.4 (47-93)

4.5.2 Çinko eksikliği,

HSP aktif grubunda çinko eksikliği 12 (% 40), HSP remisyon grubunda 9 (% 30) hastada bulunurken, kontrol grubunda 2 (% 6.6) çocukta tespit edildi. Çinko eksikliği, HSP aktif grubu ve HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda hastada tespit edildi ($p < 0.05$). HSP hasta ve HSP remisyon grubu arasında çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma gruplarında serum çinko eksikliği olan hasta sayısının karşılaştırması

Laboratuvar Parametreleri	Gruplar		
	HSP Aktif (n=30)	HSP Remisyon (n=30)	Kontrol (n=30)
Çinko $< 60 \mu\text{g/dL}$	12 ^c (%40)	9 ^a (%30)	2 (%6.6)

a; Remisyon ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

b; Aktif ve Remisyon grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

c; Aktif ve Kontrol grubu kıyaslandığında $p < 0.05$

4.6 HSP HASTALARININ ORGAN TUTULUMLARINA GÖRE LİPİD PEROKSİDASYONU, OKSİDATİF STRES BELİRLEYİCİLERİ, GELSOLİN VE ÇİNKO DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Organ tutulumuna göre antioksidan enzim, çinko ve pGSN düzeyleri karşılaştırıldığında;

4.6.1. Eklem tutulumu olan ve olmayan HSP aktif grubunda ortalama MDA, GPx, SOD, pGSN ve çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

4.6.2. GİS tutulumu olan ve olmayan HSP aktif grubunda ortalama antioksidan enzim, çinko ve pGSN düzeyleri karşılaştırıldığında; eklem tutulumu olan ve olmayan HSP aktif grubunda ortalama MDA, GPx, SOD, pGSN ve çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

4.6.3. Renal tutulumu olan ve olmayan HSP aktif grubunda ortalama antioksidan enzim, çinko ve pGSN düzeyleri karşılaştırıldığında; eklem tutulumu olan ve olmayan HSP aktif grubunda ortalama MDA, GPx, SOD, pGSN ve çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Eklem tutulumu, GİS tutulumu, renal tutulum varlığına göre antioksidan enzimler, çinko ve pGSN düzeylerinin karşılaştırılması

	Tutulum	Eklem Tutulumu			GİS Tutulumu			Renal Tutulum		
		N	Ortalama	P	N	Ortalama	P	N	Ortalama	P
MDA μmol/L	Var	25	11.09±3.07	>0.05	17	10.97±3.07	>0.05	3	10.16±3.2	>0.05
	Yok	5	12.98±4.03		13	11.97±3.51		27	11.54±3.28	
GPx nmol/mL	Var	25	11.26±8.46	>0.05	17	11.07±9.17	>0.05	3	7.14±3.29	>0.05
	Yok	5	16.42±9.26		13	13.5±8.08		27	12.67±8.92	
SOD U/mL	Var	25	4.83±2.23	>0.05	17	4.92±2.4	>0.05	3	4.02±0.68	>0.05
	Yok	5	5.52±2.63		13	4.96±2.18		27	5.04±2.36	
pGSN μg/mL	Var	21	99.8±75.2	>0.05	14	106.8±47.9	>0.05	3	82.1±75.5	>0.05
	Yok	3	137.1±35.4		10	101.3±87.1		21	107.7±72.9	
Çinko μg/dL	Var	25	68.75±24.22	>0.05	17	72.17±25.56	>0.05	3	66.4±11.65	>0.05
	Yok	5	66.62±27.34		13	63.45±22.51		27	68.61±25.42	

4.7 HSP HASTALARINDA BAKILAN DİĞER İSTATİSTİKİ ANALİZLER

4.7.1. HSP aktif grubunda **ANA pozitifliği** tespit edilen hastalar ile tespit edilmeyen hastalar arasında MDA, SOD, GPx, pGSN ve çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır (Tablo 17). Sadece çinko açısından ANA pozitifliği olan hastalarla ve olmayanlar arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde anlamlı bir fark ($p=0.019$) tespit edilmiştir.

Tablo 17: ANA pozitif olan ve olmayan hastalar açısından MDA, GPx, SOD, pGSN ve Çinko düzeyleri arasındaki farklılıklar

	ANA +		ANA -		P
	N	Ortalama	N	Ortalama	
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	7	10.40 $\pm$ 2.80	23	11.71 $\pm$ 3.37	0.362
GPx (nmol/mL)	7	14.61 $\pm$ 10.10	23	11.36 $\pm$ 8.27	0.395
SOD (U/mL)	7	4.65 $\pm$ 1.50	23	5.03 $\pm$ 2.47	0.702
pGSN ($\mu\text{g/mL}$)	6	102.2 $\pm$ 61.25	18	105.2 $\pm$ 76.98	0.931
Çinko ($\mu\text{g/dL}$)	7	86.87 $\pm$ 35.60	23	62.77 $\pm$ 17.02	0.019

4.7.2. HSP aktif grubunda **organ tutulumları ile albümin düzeyi** arasında anlamlı bir fark olup olmadığı bağımsız örneklem t-testi ile incelenmiştir (Tablo 18). Cilt tutulumu bütün hastalarda olduğu için cilt tutulumu açısından farklılığa bakılmamıştır. Eklem tutulumu, böbrek tutulumu, GİS tutulumu ve testis tutulumu ile albümin düzeyi arasında 0.05 anlamlılık düzeyinden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 18: Eklem, Böbrek, Gis ve Testis Tutulumu Açısından Albumin Düzeyleri Arasındaki Farklılıklar

	Tutulum	Albumin		P
		N	Ortalama $\pm$ ss	
Eklem Tutulumu	Var	25	3.88 $\pm$ 0.53	0.734
	Yok	5	3.80 $\pm$ 0.23	
Böbrek Tutulumu	Var	3	3.76 $\pm$ 0.51	0.709
	Yok	27	3.88 $\pm$ 0.49	
Gis Tutulumu	Var	17	3.82 $\pm$ 0.52	0.615
	Yok	13	3.92 $\pm$ 0.45	
Testis Tutulumu	Var	3	3.83 $\pm$ 0.20	0.895
	Yok	27	3.87 $\pm$ 0.51	

4.7.3 HSP aktif grubunda **albumin düzeyleri ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve çinko** düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır (Tablo 19). Albumin (3.87 $\pm$ 0.49) MDA

(11.40±3.25) arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde anlamlı bir ilişki tespit edilirken, albumin ile SOD (4.94±2.27), GPx (12.12±8.66), pGSN (104.5±72), ve çinko (68.39±24.28) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 19: Albumin ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve Çinko Arasındaki İlişki

	HSP Aktif (n=30)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Albumin / MDA	0.367	0.046
Albumin / SOD	-0.164	0.388
Albumin / GPx	-0.142	0.453
Albumin / pGSN	0.071	0.742
Albumin / Çinko	-0.332	0.073

4.7.4. HSP aktif grubunda **organ tutulumları ile sedim ve CRP düzeyleri** arasında anlamlı bir fark olup olmadığına incelemek için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır (Tablo 20). Cilt tutulumu bütün hastalarda olduğu için cilt tutulumu açısından farklılığa bakılmamıştır. Eklem tutulumu, GİS tutulumu ve böbrek tutulumu açısından sedim ve CRP düzeyleri arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Testis tutulumu açısından CRP düzeyinde 0.05 anlamlılık düzeyinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Tek anlamlı fark testis tutulumu açısından sedim düzeylerinde tespit edilmiştir.

Tablo 20: Eklem, Gis, Böbrek ve Testis Tutulumları Açısından CRP ve Sedim seviyeleri arasındaki farklılıklar

	Tutulum	CRP		P	SEDİM		P
		N	Ortalama±ss		N	Ortalama±ss	
Eklem Tutulumu	Var	25	23.60±24.32	0.446	25	14.36±10.53	0.078
	Yok	5	14.97±9.50		5	8.80±4.54	
Gis Tutulumu	Var	17	24.67±27.46	0.498	17	11.35±9.33	0.196
	Yok	13	18.89±14.60		13	16.15±10.46	
Böbrek Tutulumu	Var	3	22.59±24.26	0.973	3	6.00±4.00	0.177
	Yok	27	22.11±22.95		27	14.25±10.11	
Testis Tutulumu	Var	3	6.40±2.93	0.209	3	2.66±1.15	0.000
	Yok	27	23.91±23.22		27	14.62±9.78	

4.7.5. HSP aktif grubunda **sedim ve CRP düzeyleri ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve çinko** düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 21). 0.05 anlamlılık düzeyinde herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 21: Sedim ve CRP ile MDA, SOD, GPx, pGSN ve Çinko Arasındaki İlişki

SEDİM			CRP		
	HSP Aktif			HSP Aktif	
	<i>r</i>	<i>P</i>		<i>r</i>	<i>P</i>
MDA	0.258	0.169	MDA	-0.069	0.718
SOD	-0.171	0.366	SOD	-0.129	0.496
GPx	-0.042	0.827	GPx	0.003	0.988
pGSN	0.206	0.335	pGSN	-0.087	0.684
Çinko	-0.167	0.377	Çinko	-0.068	0.720

5 TARTIŞMA

Henoch Schönlein Purpurası, küçük damar duvarlarında IgA birikmesi sonucu gelişen cilt, eklem, GİS, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organların tutulduğu, kendi kendini sınırlayan sistemik inflamatuvar bir vaskülitir (1, 7, 18). HSP'nin etyopatogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolü ortaya konulmuş olmakla birlikte, oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunun da patogeneizde önemli olduğu ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir (9, 53, 54). HSP atağı sırasında beyaz küre sayısı, CRP, prokalsitonin, TNF- α , ve IL-6 gibi akut inflamasyon belirteçleri genellikle yükselir. Ancak, HSP'nin progresyonunu ve gelişebilecek organ tutulumlarını tam olarak tahmin edebilecek prediktif değeri olan bir belirteç henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada inflamasyon, oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunda rol alan pGSN, çinko, GPx, SOD ve MDA'nın HSP'nin organ tutulumları ile ilişkisi ve bir prediktif değeri olup olmadığı incelenmiştir. Bunun yanı sıra HSP'li hastaların demografik özellikleri, klinik gidişatı ve laboratuvar testleri ile klinik korelasyon tartışılacaktır.

HSP'li hastaların genel özellikleri; HSP'nin en sık 3-15 yaş arasında görüldüğü ve erkek çocukların kızlara oranla 1,5-2 kat daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (26, 27, 59, 82, 124). Çalışma grubumuzdaki olgular da literatür ile uyumlu olarak 2-16 yaş arasında idi ve erkek/kız oranı 1,72:1 olarak tespit edildi.

Henoch Schönlein Purpurası'nda cilt, eklem, GİS, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organlar etkilenir. İtalya'dan Trapani ve ark. (28) 150 HSP'li çocuktan oluşan çalışmalarında; palpabl purpurayı %100, eklem tutulumunu %74, GİS tutulumunu %51, renal tutulumu %54, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumunu %13 olarak bulmuşlardır. Ülkemizden Erol ve ark.'ın (214) 28 HSP'li çocuğu içeren retrospektif çalışmasında; palpabl purpura %100, eklem tutulumu %43, GİS tutulumu %68, renal tutulum %39, MSS tutulumu %3.6, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %7 olarak bildirilmiştir. Kasapçopur ve ark. da (18) 220 HSP'li çocuğu içeren çalışmasında; palpabl purpurayı tüm olgularda görürken,

eklem tutulumunu %70, GİS tutulumunu %75, renal tutulumu %47 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda olguların tümünde cilt tutulumu görülürken, eklem tutulumu %83, GİS tutulumu %56, renal tutulum %10, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %10 olguda tespit edildi. MSS tutulumu ise hiçbir olguda görülmedi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermekteydi.

HSP'li hastaların laboratuvar testlerindeki değişiklikler; HSP tanısında laboratuvar testleri yardımcı olarak kullanılır. Biyopsi dışındaki testler kesin tanı koydurucu değildir. HSP'nin diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedavinin şekillendirilmesi için laboratuvar bulgularından yararlanılabilir.

Lökosit düzeylerinde ve akut faz reaktanlarında hafif bir artış görülebilir (18, 52). Peru ve ark. (215) lökositozu %47, Trapani ve ark. (28) ise %21 oranında bildirmektedir. Çalışmamızda lökosit düzeyi 12 (%40) hastada $10.000/\text{mm}^3$ ve üzerindeydi, HSP aktif grubunda, HSP remisyon grubuna ve kontrol grubuna göre ortalama WBC değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

Hastalığın tanımı gereğince trombositopeninin olmadığı gösterilmelidir. HSP atağı sırasında trombosit sayısının normal veya yüksek olabileceği bildirilmektedir (52, 79). Candemir ve ark. (216) hastaların %35'inde trombositoz saptarken, Gülcan ve ark. (217) %43'ünde tespit etmiştir. Elmas ve ark.'ın (218) yaptığı çalışmada hastaların %41,1'inde trombositoz saptanmış ve hastalığın prognozunda önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda aktif dönemde hastaların %36,6'sında trombosit değeri $400.000/\text{mm}^3$ üzerindeydi ve HSP aktif grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre trombosit sayısı ortalaması belirgin olarak yüksek saptandı. Hiçbir hastada trombositopeni yoktu. Bu bulgular literatür ile uyumlu olmakla birlikte, tespit edilen trombositoz HSP atağı esnasında inflamatuvar süreç ve/veya altta yatan enfeksiyona ikincil saptanmış olabilir.

Eritrosit sedimentasyon hızının HSP’de değışkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Farley ve ark. (23) olguların %33’ünde, Allen ve ark. (219) 3/4’ünde, Trapani ve ark. (28) ise %57’sinde HSP’li hastalarda tanı anında ESR’nin yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda aktif dönemde ESR değeri 8 (%26.6) hastada 20 mm/saat üzerinde tespit edildi ve HSP aktif grubunda ESR değeri ortalaması remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Remisyon döneminde aktif döneme göre bir azalma olsa da kontrol grubuna göre hala ESR değerlerinde belirgin yükseklik devam ediyordu. Bu durum inflamasyonun remisyonda azaldığını ancak hala tamamen normale gelmediğini düşündürebilir.

HSP’li hastalarda tanı anında CRP düzeylerinin incelendiği çalışmalarda Rigante ve ark. (220) %29, Kendirli ve ark. (221) ise %51 oranında CRP yüksekliği tespit etmişlerdir. Çalışmamızda CRP düzeyleri aktif dönemde 24 (%80) hastada 5 mg/L üzerinde bulundu ve HSP aktif grubunda CRP düzeyi ortalaması kontrol ve remisyona göre belirgin yüksek tespit edildi. Kontrol ile remisyon arasında ise fark yoktu. Aktif dönem HSP’li hastalarda ESR, CRP ve lökosit düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek saptanması akut faz yanıtının göstergesi olarak kabul edildi.

HSP’nin fizyopatolojisinde IgA’nın önemli bir rolü olduğu düşünülmekte ve çalışmalarda HSP’li hastalarda %18-43 oranlarında serum düzeyleri artmış olarak bulunmaktadır (28, 66, 215, 222-224). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %26,6 oranında serumda artmış IgA düzeyi saptadık. HSP aktif grubunda kontrol grubuna göre kıyaslandığında serum IgA düzeyleri belirgin olarak yüksekti.

Literatürde HSP’li çocuklarda C3 düzeylerine ilişkin farklı veriler mevcuttur. C3 düzeyleri HSP hastalarında yüksek ya da düşük saptanabilir. Chen ve ark.(225) hastaların %10,8’inde, Elmas ve ark. (218) hastaların %8,2’sinde, Trapani ve ark. (28) hastaların %8’inde C3 düzeylerini normalden daha düşük saptamışlarken, Dönmez ve ark. (226) hastaların %1,5’inde, Rigante ve ark. (220) hastaların %19,1’inde, Ece ve ark. (227) hastaların %27,5’inde C3 düzeylerini normalden daha yüksek rapor etmişlerdir. Çalışmamızda C3 düzeyleri bütün hastalarda normal

aralıkta saptanmıştır. Ancak C3 düzeyi ortalamalarına baktığımızda HSP aktif grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edilmiştir.

HSP'li hastalarda böbrek tutulumuna bağlı olarak gelişen proteinüri nedeniyle serum total protein ve albümin düzeylerinde düşüklük görülebilir (97). Fessatou ve ark. (228) olgularının %3 ünde hipoalbüminemi tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da sadece 3 hastada renal tutulum mevcut olup hastaların hiçbirinde hipoalbüminemi tespit edilmedi. Albümin bir negatif akut faz reaktanıdır ve inflamasyonda sentezi azalır (229). Kaysen ve ark. (230) hemodiyaliz hastalarında inflamasyona sekonder gelişen negatif akut faz cevabına bağlı olarak albümin düzeyindeki düşüklüğün 6 hafta süre ile devam ettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda hiçbir olguda hipoalbüminemi tespit edilememesine rağmen, ortalama total protein ve albümin düzeyleri sağlıklı çocuklara göre hem aktif hem de remisyon dönemindeki HSP'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu. Total protein ve albümin düzeylerinin remisyon döneminde aktif döneme göre artış göstermesine rağmen, kontrol grubuna göre halen düşük seviyelerde bulunması; albüminin negatif akut faz reaktanı olmasına bağlı olabilir.

HSP ve oksidatif stres belirleyicileri ilişkisi; Serbest radikal reaksiyonları, aerobik yaşam formlarının ortaya çıkışında rol almış önemli reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların vücuda getirdiği katkıların yanında, yaşayan organizmaya zarar verebilme özellikleri bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Günümüzde radikallerin artmış üretiminin hastalıkların nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır (136). Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Yani sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerini bozarak zararlı etkilere yol açarlar (137).

Oksidatif stresin patogeneğinde etkili olabileceği düşünölen ve bu konuda araştırılan hastalıklardan biride HSP'dir. Bilgilerimize göre literatürde HSP'de oksidatif stresin rolünü araştırın çalışmalar mevcuttur (8, 10, 53, 54, 224).

Buyan ve ark. (54) 10 HSP'li hasta ve 5 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada; oksidan sistemin bir göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesini ve antioksidan sistemin bir göstergesi olarak E vitamini düzeylerini incelemişler ve aktif dönem HSP'li hastalarda remisyon dönemine göre MDA düzeyinin belirgin yüksek, E vitamini düzeyinin ise düşük olduğunu göstermişler. Aktif dönem ve remisyon dönemindeki MDA ve E vitamini düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise belirgin fark gösterilememiştir.

Demircin ve ark. (10) 1998 yılında 16 HSP'li olgu ile yaptıkları çalışmada; oksidan sistemin göstergesi olarak MDA, antioksidan sistemin göstergesi olarak SOD aktivitesi düzeyini değerlendirmişler ve SOD aktivitesi düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamazken; aktif dönem HSP'li hastalarda MDA düzeyinin hem remisyon dönemine hem de kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Organ tutulumuna göre değerlendirildiğinde ise renal tutulumu olan hastalarda MDA düzeyinin renal tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. GİS tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında ise MDA ve SOD düzeyleri açısından belirgin fark bulunmamıştır.

Erdoğan ve ark. (53) 27 HSP'li hastada yaptıkları çalışmada; hastalar böbrek tutulumu olan ve olmayan ve rastgele E vitamini verilen ve verilmeyenler olarak gruplara ayrılmış. Oksidan sistemin göstergesi olarak MDA, antoksidan sistemin göstergesi olarak da SOD ve GPx düzeylerine bakılmış. Aktif dönemde SOD ve GPx düzeyleri remisyon dönemi ve kontrol grubuna göre düşük, MDA düzeyleri ise belirgin olarak yüksek bulunmuş. Renal tutulumu göre değerlendirildiğinde ise SOD, GPx ve MDA düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hastalığın aktif döneminde verilen E vitamininin renal tutulumu engelleyemediği, ayrıca oksidan ve antioksidan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değışikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HSP'nin patogeneğinde lipit peroksidasyonu ve oksidatif hasarın rolünün olduğu gösterilmekle birlikte,

hastalığın akut döneminde mevcut olan hücresel hasarın son evresi lipit peroksidasyonu başladıktan sonra verilen E vitaminin tetiklenmiş olan oksidatif zincir reaksiyonlarını sonlandıramayacağı sonucuna varılmıştır.

Ece ve ark. (8) 29 HSP'li hasta ve 30 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada oksidan sistemin göstergesi olarak MDA, antioksidan sistemin göstergesi olarak da CAT, aril esteraz ve paraoksonaz enzimlerine ilaveten Total Antioksidan Kapasite (TAK) düzeylerine bakmışlar. Aktif dönem HSP'li hastalarda oksidan sistemin göstergesi olan MDA düzeyinin hem remisyon dönemine hem de kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu ancak remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmış. Antioksidan sistemin göstergesi olarak bakılan parametrelerden biri olan paraoksanaz düzeyleri açısından aktif dönem ile remisyon dönemi ve remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken aktif dönemde kontrol grubuna göre düşük bulunmuş. Bakılan diğer antioksidan enzim olan aril esteraz düzeyi aktif dönemde remisyon dönemi ve kontrol grubuna göre düşük bulunurken, remisyon döneminde ise kontrol grubuna göre farklılık saptanmamış. CAT düzeyleri aktif dönem ve remisyon döneminde kontrol grubuna göre düşük tespit edilirken aktif dönem ile remisyon dönemi arasında farklılık saptanmamış. Aktif dönemde TAK düzeyleri remisyon dönemine ve sağlıklı çocuklara göre düşük bulunurken bu düşüklük remisyon döneminde de devam etmekteymiş. Organ tutulumuna göre değerlendirildiğinde ise eklem, GİS ve renal tutulumu olan hastalarla olmayan hastaların oksidan/antioksidan parametrelerinin benzer olduğu saptanmıştır.

Yapılan bir diğer çalışmada (224); 21 HSP'li olgularda oksidan sistemin göstergesi olarak MDA, antioksidan sistemin göstergesi olarak da TAK bakılmış. Aktif dönem HSP'li hastalarda TAK düzeyi remisyon dönemindeki HSP'li hastalara ve sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanırken, MDA düzeyi belirgin yüksek saptanmış ve kontrol grubuna göre aktif dönem HSP'li hastalarda TAK düzeylerinin düşük, MDA düzeylerinin yüksek saptanması ve remisyon döneminde TAK düzeylerinin artarken MDA düzeylerinin belirgin azalmasının, HSP'de oksidatif stresin bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir. Organ tutulumuna göre olgular değerlendirildiğinde ise eklem, GİS ve renal tutulumu olan hastalarla olmayan

hastaların oksidan/antioksidan parametreleri arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Söylemez (231) yaptığı çalışmada 23 HSP'li ve 20 sağlıklı çocuğu karşılaştırmıştır. MDA değeri açısından farklılık tespit etmemiş, SOD değerini hasta grubunda yüksek, CAT değerini ise düşük bulmuştur.

Chen ve ark. (232) 36 HSP hastası ve kontrol grubunda antioksidan enzimleri çalışmışlar. Sonuç olarak hasta HSP grubunda sağlıklı gruba göre belirgin yüksek MDA, düşük TAK, SOD, GPx ve CAT değeri tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda oksidatif stres belirleyicileri olarak GPX ve SOD düzeylerine, lipid peroksidasyonu belirleyicisi olarak MDA düzeylerine bakıldığında sadece GPx düzeylerinde HSP aktif grubunda, remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı artış bulunmaktaydı. HSP remisyon grubunda GPx düzeyi oldukça azalmasına karşın kontrol grubuna göre hala anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgu HSP'nin patogenezinde oksidatif stresin rol aldığını, hasta remisyona girse bile normal düzeye gelmesinin zaman aldığını destekler niteliktedir. HSP ve oksidatif stres ilişkisini inceleyen çalışmaların bazılarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da HSP aktif ve remisyon dönemlerinde MDA ve SOD seviyelerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (10, 53, 54, 231). Organ tutulumları açısından da literatür ile uyumlu olarak oksidan/antioksidan parametreleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (8, 224).

HSP, pGSN ve Çinko düzeyleri arasındaki ilişki;

Gelsolin, önemli bir aktin-bağlayıcı protein ve hücresel iskelet dinamiğinin düzenleyicisidir. Özellikle, pGSN hücre dışı sıvılara salgılanır. cGSN bakteriyel lipopolisakkaritler ve ATP'yi bağlayarak antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikler gösterir. pGSN'nin, antioksidan ve anti-apoptotik özelliklerinin de olduğu belirlenmiştir (173).

Karaciğer sirozu (233), sepsis (16), majör travma (176), beyin hasarı (234, 235), akciğer hasarı (236), hepatit B ile ilişkili karaciğer sirozu (233), kanserler (237,

238), Alzheimer hastalığı (239), romatoid artrit (240) ve multipl skleroz (241) gibi bazı klinik durumlarda serum pGSN düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır. Dahası, bazı çalışmalar, idiyopatik pulmoner fibroz veya fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni olan hastalarda GSN' nin up-regüle edildiğini göstermiştir (197, 242).

Bir başka çalışmada, hepatit B virüsü ile ilişkili siroz hastalarında serum pGSN düzeylerinin azaldığı ve bu durumda pGSN'nin yeni bir aday fibroz belirteci olduğu sonucuna varıldı (233).

Düşük pGSN düzeyinin yüksek mortalite oranı, hastanede uzun süre yatış ve yoğun bakımda uzun süre ventilatör tedavisi alma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. pGSN düzeyinin iyileşenlerde arttığı saptanmıştır (210).

Zhang ve ark. (243), IgA nefropatisi olan 200 hasta, farklı nefropatisi olan 200 hasta ve 200 sağlıklı kontrol üzerinde pGSN düzeylerini incelemişler; IgA nefritinde pGSN düzeyinin diğer nefrit grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Özetle, yaptıkları çalışma ile serum pGSN konsantrasyonunun IgAN'nın ilerlemesini ve prognozunu yansıttığını ileri sürmüşler ve düşük pGSN düzeyinin spesifik olarak ciddi mezengial hücre proliferasyon derecesinin ve kötü prognozun göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızla yakın zamanlarda yürütülen ve literatürde HSP ve pGSN ilişkisini araştıran tek çalışma olan Kandur ve ark.nın çalışmasında (244) 36 HSP'li ve 34 sağlıklı çocukta ortalama pGSN değerinin HSP'lilerde tanı anında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Kontrol grubunda pGSN seviyesi ile yaş, kilo ve boy arasında negatif korelasyon olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca kızlarda erkeklere göre pGSN düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak remisyon döneminde hastalar değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda pGSN düzeyi açısından bakıldığında; HSP aktif ve HSP remisyon ortalama pGSN düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu tespit edilmiş, hatta remisyon döneminde pGSN düzeyi daha da düşmeye devam etmiş ve

aktif dönemden de düşük tespit edilmiştir. Bu bulgu inflamasyon sırasında pGSN düzeyinin düşüklüğünü gösteren diğer çalışmalar ile uyumludur. Aynı zamanda HSP- pGSN ilişkisini araştıran Kandur ve ark. (244)'ın çalışmasına da benzer bir sonuçtur. Çalışmamızın farkı remisyon döneminde pGSN düzeyinin artış göstermemesi aksine daha da düştüğünün gösterilmiş olmasıdır. Bu bulgu şu şekilde yorumlanabilir; İnflamatuar sürecin akut safhasında pGSN kullanılmaya başladığından düşük seviyelerde tespit ediliyor, hastalık remisyona girene kadar da kullanılmaya devam ettiğinden pGSN seviyesi daha da düşüyor olabilir. Muhtemelen pGSN düzeyinin tekrar normale gelmesi daha uzun bir süre alıyor olabilir. Çalışmamızın amaçlarından biri de pGSN'nin hastalık progresyonunu ve organ tutulumlarını önceden tahmin edebilecek bir prediktif değeri olup olmadığını belirlemektir. Ne yazık ki çalışmamızda hastalığın klinik gidişatı ve organ tutulumları ile pGSN düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. HSP aktif, HSP remisyon ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet ile pGSN düzeyi açısından da anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

Çinko insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser element olup birçok doku ve organda enzimlere katalizör görevi gördüğü gibi antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi de iyi bilinmektedir (17). Çinko antioksidan etkili bir enzim olan SOD'un ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalloproteinlerin yapısında yer alır (165). Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif strese koruyucu rolü kanıtlanmıştır (167). Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı birçok çalışmada rapor edilmiştir (169).

Çinko, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri arttırdığından, düşük çinko düzeyi, iltihaba ve oksidatif strese neden olur (167). Farelerde yapılan bir çalışmada düşük çinko alımı ile inflamatuvar sitokinlerin arttığı ortaya konmuştur (168).

Bao ve ark. (165) yaptığı çalışmada 6 ay boyunca 45 mg/gün çinko takviyesi alan sağlıklı yaşlı yetişkin gönüllülerde, plasebo alan gönüllülere kıyasla vasküler inflamasyon belirteçlerinin azaldığı gösterilmiş (169).

Bilgilerimize göre literatürde çinko elementinin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinin, yine etyopatogenezinde inflamasyon ve oksidatif stresin yer aldığı HSP hastalığındaki rolü ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda HSP'li hastalarda aktif ve remisyon dönemlerinde serum çinko düzeylerine bakılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. HSP aktif grubunda serum çinko düzeyi ortalamaları her ne kadar remisyon ve kontrol grubuna göre düşükse de bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ancak Çinko düzeyleri 60 µg/dL altında olanları çinko eksikliği olarak kabul ettiğimizde HSP'li hastalarda (aktif ve remisyon) çinko eksikliğinin sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi. Bu bulgu istatistiksel olarak da anlamlı idi. HSP'nin akut safhasında yani aktif olarak inflamasyonun mevcut olduğu, oksidatif stres düzeyinin yüksek olduğu dönemde çinko eksikliğinin olması, bu dönemde çinkonun aşırı kullanımına bağlı olabilir. Bu bulgu çalışmamızın can alıcı bulgularından biridir. Belki de HSP'li hastalarda aktif dönemde oral çinko desteği ile hastalığın progresyonu ve iyileşme hızına katkıda bulunulabilecektir.

Bu çalışma; HSP'li hastalarda çinko düzeylerini araştıran ilk, HSP-pGSN ilişkisini araştıran ikinci çalışmadır. Hem pGSN hem de çinkonun inflamatuvar süreçte ve oksidatif streste vücutta kullanılarak düzeylerinde düşüklük saptandığı birçok çalışmalar ile gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da benzer bulgu tespit edilmiştir. Çinkonun birçok hastalıkta tedavi olarak kullanıldığı iyi bilinmektedir. pGSN'nin de deneysel olarak tedavide kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (14-16). Çalışmamızda HSP'li hastalarda hastalığın aktif olduğu ve inflamasyonun devam ettiği dönemde çinko ve pGSN düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş olup, hastalığın başlangıcında çinko ve pGSN tedavilerinin hastalığın gidişatına etkisi olup olmayacağı ile ilgili yeni çalışmalar için fikirler doğurmuştur. Çalışmamız, bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalar ile desteklendiğinde belki de gelecekte HSP'li hastaların tedavisine bir katkı sağlayabilecektir.

6 SONUÇLAR

1. Çalışmamızda HSP'li hastalarda en sık cilt tutulumu gözlenirken, ikinci sıklıkta eklem tutulumu, üçüncü sıklıkta ise GİS tutulumu gözlenmiştir.
2. HSP aktif grubunda, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre WBC'nin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.
3. HSP aktif grubunda, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre plt'nin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.
4. HSP aktif grubunda, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre ortalama CRP değerleri anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.
5. HSP aktif grubunun ESR değerleri HSP remisyon grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise fark daha da belirgin olarak tespit edildi. HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre ESR değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Bu bulgu akut inflamasyonda akut faz reaktanlarının yükselmesi ile açıklanabilir.
6. HSP aktif grubunda kontrol grubuna göre ortalama C3 ve IgA düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
7. HSP aktif ve HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre ortalama total protein ve albümin düzeylerinin anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu tespit edildi. HSP remisyon grubunda HSP aktif grubuna göre ortalama albümin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür.
8. HSP aktif grubunun GPx düzeyleri, HSP remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek tespit edildi. HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edildi. Bu bulgu HSP'nin etyopatogenezinde oksidatif stresin rol aldığını destekler nitelikteydi.
9. MDA ve SOD düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
10. HSP aktif ve HSP remisyon grubunda pGSN düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük tespit edildi. HSP remisyon grubunda pGSN düzeyi HSP aktif grubundan da daha düşük bulundu. Ancak pGSN düzeyleri ve organ tutulumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı

11. Çinko eksikliği, HSP aktif grubu ve HSP remisyon grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda hastada tespit edildi.
12. Bu alışma; HSP’li hastalarda çinko düzeylerini araştıran ilk, HSP-pGSN ilişkisini araştıran ikinci çalışmadır. Hem pGSN hem de çinkonun inflamatuvar süreçte ve oksidatif strese vücutta kullanılarak düzeylerinde düşüklük saptandığı birçok çalışmalar ile gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da benzer bulgu tespit edilmiştir.



KAYNAKLAR

- 1 Ardoın SP, Fels E. Vasculitis Syndromes. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011: 867-871.
- 2 Gedalia A. Henoch-Schönlein Purpura. Current Rheumatology Reports 2004; 6: 195–202.
- 3 Coppo R, Amore A. Henoch-Schönlein Purpura. In: Avner ED, Harmon EW, Niaudet P (eds).
- 4 Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch–Schönlein purpura, International Journal of Dermatology, 2009, 48: 1157–1165.
- 5 Rieu P, Noel L.H, Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations, Ann. Med. Interne (Paris) 150, 1999, 151–159.
- 6 Rostoker G, Schönlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management, Biodrugs 15, 2001, 99–138.
- 7 Düzova A. Çocukluk Çağında Vaskülitler: Henoch-Schönlein Pururası. Katkı Pediatri Dergisi 2010: 728–733.
- 8 Ece A, Kelekçi S, Kocamaz H, et al. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and total antioxidant status in children with Henoch Schönlein purpura. Clin Rheumatol 2008; 27: 163–169.
- 9 Rostoker, G., et al. "Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch–Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy?." Clinical and experimental immunology 114.3,1998:468.
- 10 Demircin G, Oner A, Unver Y, Bulbul M, Erdogan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with Henoch Schonlein purpura. Acta Paediatr 1998;87:848–52.
- 11 Ece A, Kelekci S, Hekimoglu A, Kocamaz H, Balik H, Yolbas I, Erel O. Neutrophil activation, protein oxidation and ceruloplasmin levels in

- children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1151–7.
- 12 Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Tarkowski A, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:117.
 - 13 YL Hu, H Li, WH Li, HX Meng, YZ Fan, WJ Li, YT Ji, H Zhao, L Zhang, XM Jin and FM Zhang. The value of decreased plasma gelsolin levels in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in diagnosis and disease activity evaluation. *Lupus* 2013 22: 1455 originally published online 11 October 2013.
 - 14 Nag S, Ma Q, Wang H, Chumnarnsilpa S, Lee WL, Larsson M. Ca²⁺ binding by domain 2 plays a critical role in the activation and stabilization of gelsolin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13713–13718.
 - 15 Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev* 2010;32:999-1025.
 - 16 Wang H, Cheng B, Chen Q, Wu S, Lv C, Xie G. Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. *Crit Care* 2008;12:106.
 - 17 Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein Purpura. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: SII87-SII89.
 - 18 Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein Purpurası. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 3:122-129.
 - 19 Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Turkish Pediatric Vasculitis Study Group. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26:196-200.
 - 20 Saulsbury FT, Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 78,1999,395–409.
 - 21 Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, et al. Henoch-Shönlein purpura in children from Northwestern Spain: a 20- year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:279-290.
 - 22 M. Al Sheyyab, H. El Shanti, S. Ajlouni, et al., The clinical spectrum of

- Henoch-Schönlein purpura in infants and young children, *Eur. J. Pediatr.* 154,1995,969–972.
- 23 Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, et al. Epidemiology of a cluster of Henoch Schönlein purpura. *Am J Dis Child* 1989; 143: 798-803.
- 24 Atkinson SR, Barker DJ, Seasonal distribution of Henoch-Shönlein purpura. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30:22-25.
- 25 Levy M, Broyer M, Arsan A, et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6: 183-228.
- 26 Şirin A, Ertuğrul T, Öner N. Vaskülit Sendromları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri*, 4.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010: 1267-1268.
- 27 Islek I, Kalayci AG, Gok F, et al. Henoch–Schönlein purpura associated with hepatitis A infection. *Pediatr Int*,2003, 45: 114–116.
- 28 Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35: 143-153.
- 29 Edekmann CMJ, Bernstein J, Meadow SR, Spitter A, Travis LB. Schonlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*. 2th ed. Little, Brown and Company 1992;1525–1533.
- 30 Cioc AM, Sedmak DD, Nuovo GJ, Dawood MR, Smart G, Magro CM. Parvovirus B19 associated adult Henoch Schönlein purpura. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 602–607.
- 31 Islek I, Muslu A, Totan M, et al. Henoch-Schonlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int* 2002;44: 545–546.
- 32 Robinson JL, Spady DW, Prasad E, McColl D, Artsob H. Bartonella seropositivity in children with Henoch-Schonlein purpura. *BMC Infect Dis* 2005; 5(1):21.
- 33 Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Henoch-Schönlein purpura associated with *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 98-9.
- 34 Hidaka H, Okada T, Matsumoto H, et al. Henoch-Schonlein purpura

- nephritis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2003; 45: 387–92.
- 35 Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection *Intern Med* 2009; 48: 847–851.
- 36 Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, et al. Henoch-Schönlein purpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 224-226.
- 37 Neyzi O, Ertuğrul T. İlac Alerjileri. *Pediatric Cilt II, Nobel Tıp Kitabevi* 1990;592.
- 38 Borrás-Blasco J, Girona E, Navarro-Ruiz A, et al. Acenocoumarol-induced Henoch-Schönlein purpura. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 261–264.
- 39 Prajapati C, Casson IF. Henoch-Schonlein purpura associated with ranitidine. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 251.
- 40 Michail S, Vaiopoulos G, Nakopoulou L, et al. Henoch-Schoenlein purpura and acute interstitial nephritis after intravenous vancomycin administration in a patient with a staphylococcal infection. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 233–235.
- 41 Santoro D, Stella M, Castellino S. Henoch-Schönlein purpura associated with acetaminophen and codeine. *Clin Nephrol* 2006; 66: 131-134.
- 42 Hoigné R, Hunziker T. Palpable purpura. *Schweiz Med Wochenschr*. 1992; 122(35): 1271–4.
- 43 Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kallen R. Henoch-schonlein purpura: A diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract*. 1996 Nov; 43(5):495-498.
- 44 Barnhill RL, Nousari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular Diseases. In: Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Elder DE. (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 10 th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishing, 2007: 164-166.
- 45 Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2011-2019.
- 46 Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schonlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 179-184.

- 47 Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 352-357.
- 48 Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 426-429.
- 49 Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 35-40.
- 50 Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas AM. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 456-460.
- 51 Yang YH, Lai HJ, Huang CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Sera from children with active Henoch-Schonlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1511-1513.
- 52 Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 2269- 2273.
- 53 Erdoğan O, Oner A, Aydin A, Isimer A, Demircin G, Bülbül M. Effect of E vitamini treatment on the oxidative damage occurring in Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92: 546–550.
- 54 Buyan N, Erbas D, Akkök N, Oz E, Biberoğlu G, Hasanoğlu E. Role of free oxygen radicals and prostanoids in the pathogenesis of Henoch-Schönlein Purpura. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59: 181-184.
- 55 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
- 56 Athreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1239-1261.

- 57 Avşargil DE. Sistemik Vaskülitler. Klinik Romatoloji. Deniz Kitabevi, 1999; 3: 371- 381.
- 58 Halling SFE, Söderberg MP, Berg UB, Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol*. 2005 Jan; 20 (1):46-51.
- 59 Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-864.
- 60 Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy R. Wedderburn. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. (7th ed). 2016; 452-461.
- 61 McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch–Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2010, 169: 643–650.
- 62 Kawasaki Y, Suzuki H, Henoch-Schönlein Nephritis. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby, Elsevier,2008: 343-351.
- 63 Johnson EF, Lehman JS, Wetter DA, Lohse CM, Tollefson MM. Henoch-Schonlein purpura and systemic disease in children: Retrospective study of clinical findings, histopathology, and direct immunofluorescence in 34 pediatric patients. *Br J Dermatol*, 2014, 11: 10-11 (abstract).
- 64 Emery H, Larter W, Schaller JG, Henoch-Schönlein vasculitis, *Arthritis Rheum*. 20,1977,385–388.
- 65 Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch–Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *JAmSoc Nephrol*,2002, 13: 1271–1278.
- 66 Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93 (2): 106-13 (abstract).
- 67 Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setiabudiawan B. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pac Allergy*, 2014, 4 (1): 42-7.
- 68 Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein Purpura nephritis in childhood: Pathogenesis,

- prognostic factors and treatment. *Fukushima J.Med.Sci*, 2013, 59 (1): 15-25.
- 69 Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch-Schonlein Purpura-A Case Report and Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice*, 2010: 1-7.
- 70 Sano H, Izumida M, Shimizo H, et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2002, 161: 196–201.
- 71 Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child*, 1999, 80: 380–383.
- 72 Szer IS. Henoch-Schönlein purpura: when and how to treat. *J Rheumatol*, 1996, 23: 1661–1665.
- 73 Scharer K, Krmar R, Querfeld U, et al. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13: 816–823.
- 74 Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, et al. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*, 2000, 136: 370–375.
- 75 Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, et al. Schönlein-Henoch purpura in adult patients. *Arch Dermatol*, 1997, 133: 438–442.
- 76 Meadow S.R. et al. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med*, 1972, 163: 241-58.
- 77 Ioannides AS, Turnock R, An audit of the management of the acute scrotum in children with Henoch-Schonlein Purpura, *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 46, 200, 98–99.
- 78 Mintzer CO, Nussinovitch M, Danziger Y, et al., Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura in children, *Scand. J. Urol. Nephrol.* 32,1998,138–139.
- 79 Sahn DJ, Schwartz AD, Schönlein-Henoch syndrome: observations on some atypical clinical presentations, *Pediatrics* 49,1972,614–616.
- 80 Yalçındag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol*,

- 2001,13: 422-427.
- 81 Siomou E, Serbis A, Salakos C, et al., Masked severe stenosing ureteritis: a rare complication of Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol.* 23,2008,821–825.
 - 82 Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 492-496.
 - 83 Wu TT, Shen SJ, El Dairi MA, et al. Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120: 1398-1399.
 - 84 Wu TT, Sheu SJ, Chou LC, et al., Henoch-Schönlein purpura with bilateral central retinal artery occlusion, *Br. J. Ophthalmol.* 86 (2002) 351–352.
 - 85 Kobayashi O, Wada H, Okawa K, Takeyama I, Schönlein-Henoch's syndrome in children, *Contrib. Nephrol.* 4,1975, 48–71.
 - 86 Cimaz R, Boccazzi A, Milone V, Careddu P, Pericarditis as a presenting feature of Henoch-Schönlein purpura, *Clin. Exp. Rheumatol.* 18,2000,785.
 - 87 Imai T, Matsumoto S, Anaphylactoid purpura with cardiac involvement, *Arch. Dis. Child.* 45,1970, 727–729.
 - 88 Vats KR, Vats A, Kim Y, et al., Henoch-Schönlein purpura and pulmonary hemorrhage: a report and literature review, *Pediatr. Nephrol.* 13,1999, 530–534.
 - 89 Paller AS, Kelly K, Sethi R, Pulmonary hemorrhage: an often fatal complication of Henoch-Schoenlein purpura, *Pediatr. Dermatol.* 14,1997, 299–302.
 - 90 Chaussain M, Boissieu D, Kalifa G, et al., Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura, *J. Pediatr.* 12, 1992, 12–16.
 - 91 Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalışkan S, et al. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis (suppl)*, 1999, 318: 1285.
 - 92 Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC, Domenicucci M, Henoch-Schönlein syndrome and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and

- literature review, *Surg. Neurol.* 60 (2003) 339–342.
- 93 Goraya JS, Jayashree M, Ghosh D, et al., Guillain-Barre syndrome in a child with Henoch-Schönlein Purpura, *Scand. J. Rheumatol.* 27, 1998, 310–312.
- 94 Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, et al., Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol.* 16, 2001, 1139–1141.
- 95 Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, et al., Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature, *Rheumatology (Oxford)* 48, 2009, 1524–1529.
- 96 Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura, *Arthritis Rheum.* 33, 1990, 1114–1121.
- 97 Muller D, Greve D, Eggert P, Early tubular proteinuria and the development of nephritis in Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol.* 15 (2000) 85–89.
- 98 Garcia-Fuentes M, Martin A, Chantler C, Williams DG, Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura, *Arch. Dis. Child.* 53, 1978, 417–419.
- 99 Spitzer RE, Urmson JR, Farnett ML, et al., Alteration of the complement system in children with Henoch Schönlein purpura, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 11, 1978, 52–59.
- 100 Casonato A, Pontara E, Bertomoro A, et al., Abnormally large von Willebrand factor multimers in Henoch-Schönlein purpura, *Am. J. Hematol.* 51 (1996) 7–11.
- 101 Mattia D, Penza R, Giordano P, et al., von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol.* 9, 1995, 603–605.
- 102 Hall RP, Lawley TJ, Heck JA, Katz SI, IgA-containing circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis, Henoch-Schönlein purpura, systemic lupus erythematosus and other diseases, *Clin. Exp. Immunol.* 40, 1980, 431–437.

- 103 Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, et al., Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA, *Am. J. Med.* 69, 1980, 859–866.
- 104 Garcia-Fuentes M, Chantler C, Williams DG, Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura, *Br. Med. J.* 2, 1977, 163–165.
- 105 Trygstad CW, Stiehm ER, Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura, *Pediatrics* 47, 1971, 1023–1028.
- 106 Casanueva B, Rodriguez-Valverde V, Luceno A, Circulating IgA producing cells in the differential diagnosis of Henoch-Schönlein purpura, *J. Rheumatol.* 15, 1988, 1229–1233.
- 107 Choong CK, Beasley SW, Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura, *J. Paediatr. Child Health* 34, 1998, 405–409.
- 108 Chen CL, Chiou YH, Wu CY, et al., Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone, *Pediatr. Nephrol.* 15, 2000, 276–278.
- 109 Ha TS, Cha SH, Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging, *Pediatr. Nephrol.* 10, 1996, 634–636
- 110 Eun SH, Kim SJ, Cho DS, et al., Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone, *Pediatr. Int.* 45, 2003, 484–487.
- 111 Navarro O, Dugougeat F, Kornecki A, et al., The impact of imaging in the management of intussusception owing to pathologic lead points in children. A review of 43 cases, *Pediatr. Radiol.* 30, 2000, 594–603.
- 112 Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 936-941.
- 113 Hakim A, Concurrent Henoch-Schönlein purpura and papular-purpuric gloves-and-socks syndrome, *Scand. J. Rheumatol.* 29, 2000, 131–132.
- 114 Flatau E, Kohn D, Schiller D, et al., Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.* 25, 1982,

42–47.

- 115 H. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al., Vasculitis in familial Mediterranean fever, *J. Rheumatol.* 24, 1997, 323–327.
- 116 Giangiacomo J, Tsai CC, Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura, *Am. J. Dis. Child.* 131, 1977, 981–983.
- 117 Rees L, Webb NJA, Brogan PA, Vasculitis, in: Rees L, Webb NJA, Brogan PA (Eds.), *Paediatric Nephrology (Oxford Handbook)*, first ed., Oxford University Press, Oxford, 2007, pp. 310–313.
- 118 Dubin BA, Bronson DM, Eng AM, Acute hemorrhagic edema of childhood: an unusual variant of leukocytoclastic vasculitis, *J. Am. Acad. Dermatol.* 23, 1990, 347–350.
- 119 Gonggryp LA, Todd G, Acute hemorrhagic edema of childhood (AHE), *Pediatr. Dermatol.* 15, 1998, 91–96.
- 120 Krause I, Lazarov A, Rachmel A, et al., Acute haemorrhagic oedema of infancy, a benign variant of leucocytoclastic vasculitis, *Acta Paediatr.* 85, 1996, 114–117.
- 121 Caksen H, Odabas D, Kosem M, et al., Report of eight infants with acute infantile hemorrhagic edema and review of the literature, *J. Dermatol.* 29, 2002, 290–295.
- 122 Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M, et al., Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): a case series and systematic review, *J. Am. Acad. Dermatol.* 59, 2008, 684–695.
- 123 Goraya JS, Kaur S, Acute infantile hemorrhagic edema and Henoch-Schönlein purpura: is IgA the missing link?, *J. Am. Acad. Dermatol.* 47, 2002, 801–802.
- 124 Arslan Ş, Saatçi U. Henoch-Schönlein purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 2: 165- 174.
- 125 Soylu A, Kavukçu S. Çocuklarda Henoch Schönlein Purpurası: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi. *SSK Tepecik Hast Derg.* 2004; 14: 71-81.
- 126 Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, et al. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child.* 1996; 75: 186-190.

- 127 Stewart M, Savage JM, Bell B, et al, Long term renal prognosis of Henoch-Shönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*. 1988; 147:113-115.
- 128 Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. Philadelphia 2001; 569- 79.
- 129 Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlen purpura. *Adv Pediatr*. 1994p; 41: 163-94.
- 130 Cameron JS, Ogy CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241-248.
- 131 Boges WH. Anaphylactoid purpura. *Med Clin North Am*. 1972; 56: 201-206.
- 132 Yang YH, Huang YH, Lin YL, Wang LC, Chuang YH, Yu HH, Lin YT, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schonlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway. *Clin Exp Immunol* 2006;144:247–53.
- 133 Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2002;31:271–4.
- 134 Halliwell B: Free radicals, antioksidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 721–724.
- 135 Fridovich I: Oxygen toxicity: A radical explanation. *J Exp Biol* 1998; 201: 1203–1209.
- 136 Nagy G, Clark JM, Buzás EI, Gorman CL, Cope AP. Nitric oxide, chronic inflammation and autoimmunity. *Immunol Lett* 2007; 3: 1-5.
- 137 Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 6: 92-95.
- 138 Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2002; 33: 110–118.
- 139 Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1.Baskı, Mimoza Yayınları 1995; 1-60.

- 140 Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and
antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 327-347.
- 141 Gori T, Lisi M, Farkoni S. Ischemia and reperfusion: The endothelial
perspective. A radical view. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006; 35: 31–34.
- 142 Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A: The relation of free
radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 703–719.
- 143 Zimmerman JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of
sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 616-617.
- 144 Miesel R, Mutphy MP, Kroger H. Enhanced mitochondrial radical
production in patients with rheumatoid arthritis correlates with elevated
levels of tumor necrosis factor alpha in plasma. *Free Radic Biol Med*
1996; 25: 161–169.
- 145 Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory disease. *Lancet*
1994; 344: 859–861.
- 146 Richard C, Lemonier F, Thibault M, Cauturier M, Auzepy P. E vitamini
deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrom.
Crit Care Med 1990; 18: 4-9.
- 147 Santini SA, Marra G, Giardina B, et al. Defective plasma antioxidant
defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in un
complicated IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1853-1856.
- 148 Hensrud DD, Heimbarger DC, Antioxidant status, fatty acids and
cardiovascular disease. *Nutrition* 1994; 10: 170–175.
- 149 Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative
stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;
154:1055-1060.
- 150 Ahsan H AA, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity.
Clin Exp Immunol 2003;131:398-404.
- 151 Iwata Y OF, Komura K, Muroi E, et al. Autoantibody against
peroxiredoxin I, an antioxidant enzyme, in patients with systemic
sclerosis: Possible association with oxidative stress. *Rheumatology*
(Oxford) 2007; 46: 790–795.
- 152 Bonnefoy M, Draï J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and
perspectives. *Presse Med* 2002;31:1174-84.

- 153 Cheeseman KH, Slater TF. An introduction of free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49: 479–480.
- 154 Liu K, Cuddy E, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. Am Heart Journal 1992; 123: 285–290.
- 155 Scandalios JG. The rise of ROS. Trends Biochem Sci. 2002; 27: 483-6.
- 156 Raha S. and Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. TIBS, 2000; 25: 502-507.
- 157 Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. Free Radic Biol Med 2000; 28: 463–99.
- 158 Wallace SS. Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. Free Radic Biol Med. 2002; 33: 1–14.
- 159 Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. FASEB J 1995; 9: 526-533.
- 160 Köksal C, Konukoğlu D, Ercan M, Arslan C, Kazımoğlu K, Bozkurt K. Periferik Arter Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Kapasite. Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi 1999; 7: 244–246.
- 161 Yerer MB, Aydoğan S. “Oksidatif Stres ve Antioksidantlar”, Erciyes Univ. Sağlık Bilimleri Dergisi 2000; 9: 49-53.
- 162 Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91: 14–22.
- 163 Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA, et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. J Surg Res 1989; 47: 471-475.
- 164 Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı, 1-23.
- 165 Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4: 606-11.
- 166 Saner G. Mikroelementler (Çinko). Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 2002; 1. Cilt, 3. Baskı, İstanbul, 174-75.
- 167 Prasad, A. S., Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. J. Am. Coll. Nutr. 2009, 28, 257–265.
- 168 Bao, B., Prasad, A. S., Beck, F. W., Fitzgerald, J. T. et al., Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in

- elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 91, 1634–1641.
- 169 Beattie JH, Gordon MJ, Duthie SJ, McNeil CJ, Horgan GW, Nixon GF, Feldmann J, Kwun IS. Suboptimal dietary zinc intake promotes vascular inflammation and atherogenesis in a mouse model of atherosclerosis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1097–1105
- 170 Peddada N, Sagar A, Ashish, Garg R. Plasma gelsolin: A general prognostic marker of health. *Medical Hypotheses* 2012;78:203-210.
- 171 Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem.* 1997; 69: 995–1005.
- 172 Kwiatkowski DJ, Mehl R, Izumo S, Nadal GB, Yin HL. Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J Biol Chem* 1988;263:8239-8243.
- 173 Sadzinsky A, Kurek K, Kononczuk T, Zendzian-Piotrowska M. Gelsolin-variety of structure and functions. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 303-309.
- 174 Kwiatkowski DJ. Predominant induction of gelsolin and actin-binding protein during myeloid differentiation. *J Biol Chem* 1988;263:13857–13862.
- 175 Chaponnier C, Gabbiani G. Gelsolin modulation in epithelial and stromal cells of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1989;134:597–603.
- 176 Mounzer KC, Moncure M, Smith YR, Dinubile MJ. Relationship of admission plasma gelsolin levels to clinical outcomes in patients after major trauma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1673–1681.
- 177 Smith DB, Janmey PA, Herbert TJ, Lind SE. Quantitative measurement of plasma gelsolin and its incorporation into fibrin clots. *J Lab Clin Med* 1987;110:189–195.
- 178 Sezen D, Bongiovanni AM, Gelber S, Perni U, Hutson JM, Skupski D, et al. Gelsolin downregulates lipopolysaccharide-induced intraamniotic tumor necrosis factor- α production in the midtrimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:191.
- 179 Ohnishi M, Matsumoto T, Nagashio R, Kageyama T, Utsuki S, Oka H et al. Proteomics of tumor-specific proteins in cerebrospinal fluid of patients

- with astrocytoma: Usefulness of gelsolin protein. *Pathol Int* 2009; 59: 797–803.
- 180 Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, Stergiopoulos N, Yin HL, Hayoz D. Gelsolin superfamily proteins: Key regulators of cellular functions. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2614–2623.
- 181 Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K et al. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: Effector of morphological change in apoptosis. *Science* 1997;278:294–298.
- 182 Koya RC, Fujita H, Shimizu S, Ohtsu M, Takimoto M, Tsujimoto Y et al. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release. *J Biol Chem* 2000;275:15343–15349.
- 183 Nishio R, Matsumori A. Gelsolin and cardiac myocyte apoptosis: A new target in the treatment of post infarction remodelling. *Circ Res.*2009;104:829-831.
- 184 Yin HL, Albrecht JH, Fattoum A. Identification of gelsolin, a Ca²⁺-dependent regulatory protein of actin gel-sol transformation, and its intracellular distribution in a variety of cells and tissues. *J Cell Biol* 1981; 91: 901–906.
- 185 Arora PD, Glogauer M, Kapus A, Kwiatkowski DJ, McCulloch CA. Gelsolin mediates collagen phagocytosis through a rac-dependent step. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 588–599.
- 186 Arora PD, Janmey PA, McCulloch CA. A role for gelsolin in stress fiberdependent cell contraction. *Exp Cell Res* 1999;250:155–167.
- 187 Serrander L, Skarman P, Rasmussen B, Witke W, Lew DP, Krause KH et al. Selective inhibition of IgG-mediated phagocytosis in gelsolin-deficient murine neutrophils. *J Immunol* 2000;165:2451–2457.
- 188 Witke W, Li W, Kwiatkowski DJ, Southwick FS. Comparisons of CapG and gelsolin-null macrophages: Demonstration of a unique role for CapG in receptormediated ruffling, phagocytosis, and vesicle rocketing. *J Cell Biol* 2001;154:775–784.
- 189 Suhler E, Lin W, Yin HL, Lee WM. Decreased plasma gelsolin concentrations in acute liver failure, myocardial infarction, septic shock,

- and myonecrosis. *Crit Care Med* 1997;25: 594–598.
- 190 Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Muzykantov VR, Machtay M, Albelda SM et al. Changes in plasma gelsolin concentration during acute oxidant lung injury in mice. *Lung* 2002; 180: 91–104.
- 191 Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 849–855.
- 192 DiNubile MJ, Stossel TP, Ljunghusen OC, Ferrara JL, Antin JH. Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:4367–4371.
- 193 Rithidech KN, Honikel L, Milazzo M, Madigan D, Troxell R, Krupp LB. Protein ekspression profiles in pediatric multiple sclerosis: Potential biomarkers. *Mult Scler* 2009; 15: 455–464.
- 194 McDonagh B, Sheehan D. Effect of oxidative stress on protein thiols in the blue mussel *Mytilus edulis*: Proteomic identification of target proteins. *Proteomics* 2007; 7: 3395–3403.
- 195 Maniatis NA, Harokopos V, Thanassopoulou A, Oikonomou N, Mersinias V, Witke W. A critical role for gelsolin in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 426–432.
- 196 Li GH, Shi Y, Chen Y, Sun M, Sader S, Maekawa Y et al Gelsolin regulates cardiac remodeling after myocardial infarction through DNase I-mediated apoptosis. *Circ Res* 2009;104:896–904.
- 197 Oikonomou N, Thanasopoulou A, Tzouveleakis A, Harokopos V, Paparountas T, Nikitopoulou I et al. Gelsolin ekspression is necessary for the development of modelled pulmonary inflammation and fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 467–475.
- 198 Lind SE, Smith DB, Janmey PA, Stossel TP. Role of plasma gelsolin and the vitamin D-binding protein in clearing actin from the circulation. *J Clin Invest* 1986; 78: 736–742.
- 199 Vasconcellos CA, Allen PG, Wohl ME, Drazen JM, Janmey PA, Stossel TP. Reduction in viscosity of cystic fibrosis sputum in vitro by gelsolin. *Science* 1994;263:969-971.

- 200 Bar S, Daeffler L, Rommelaere J, Nuesch JP. Vesicular egress of non-enveloped lytic parvoviruses depends on gelsolin functioning. *PLoS Pathog* 2008; 4: 1-11
- 201 Becker PM, Kazi AA, Wadgaonkar R, Pearse DB, Kwiatkowski D, Garcia JG. Pulmonary vascular permeability and ischemic injury in gelsolin-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:478–484.
- 202 Witke W, Sharpe AH, Hartwig JH, Azuma T, Stossel TP, Kwiatkowski DJ. Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell* 1995; 81: 41–51.
- 203 Bucki R, Georges PC, Espinassous Q, Funaki M, Pastore JJ, Chaby R et al. Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin. *Biochemistry* 2005; 44: 9590–9597.
- 204 Bucki R, Byfield FJ, Kulakowska A, McCormick ME, Drozdowski W, Namiot Z et al. Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. *J Immunol* 2008;181:4936–4944.
- 205 Goetzl EJ, Lee H, Azuma T, Stossel TP, Turck CW, Karliner JS. Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 2000; 275: 14573–14578.
- 206 Osborn TM, Dahlgren C, Hartwig JH, Stossel TP. Modifications of cellular responses to lysophosphatidic acid and platelet-activating factor by plasma gelsolin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:1323–1330.
- 207 Lind SE, Janmey PA. Human plasma gelsolin binds to fibronectin. *J Biol Chem* 1984;259:13262–13266.
- 208 Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T et al. Plasma gelsolin facilitates interaction between beta (2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin. *J Cell Mol Med* 2011 Jan; 15: 141-151.
- 209 Aidinis V, Carninci P, Armaka M, Witke W, Harokopos V, Pavelka N et al. Cytoskeletal rearrangements in synovial fibroblasts as a novel pathophysiological determinant of modeled rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2005; 1: 455-466
- 210 Lee PS, Drager LR, Stossel TP, Moore FD, Rogers SO. Relationship of plasma gelsolin levels to outcomes in critically ill surgical patients. *Ann*

- Surg 2006;243:399–403.
- 211 Chauhan V, Ji L, Chauhan A. Anti-amyloidogenic, anti-oxidant and anti-apoptotic role of gelsolin in Alzheimer’s disease. *Biogerontology*, 2008, 9:381–389.
- 212 Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Christie JD, Stossel TP, Goelz S et al. Recombinant plasma gelsolin diminishes the acute inflammatory response to hyperoxia in mice. *J Investig Med* 2002; 50: 54–60.
- 213 Rothenbach PA, Dahl B, Schwartz JJ, O’Keefe GE, Yamamoto M, Lee WM et al. Recombinant plasma gelsolin infusion attenuates burn-induced pulmonary microvascular dysfunction. *J Appl Physiol* 2004; 96: 25–31.
- 214 Erol N, Aysu T, Erzik C, Yavrucu S. Retrospective Evaluation of Henoch Schönlein Cases. *Marmara Medical Journal* 2001;14: 101-106.
- 215 Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 1087-1092.
- 216 Candemir M, Halis H, Polat A, et al. Henoch-Schonlein Purpuralı Hastaların Analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 7: 39-43.
- 217 Gülcan ME. Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Klinik ve Laboratuar Bulguları. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3: 94-100.
- 218 Elmas AT, Tabel Y. Platelet counts in children with Henoch–Schonlein purpura relationship to renal involvement. *J Clin Lab Analysis*, 2014.
- 219 Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch Syndrome). *Am J Dis Child* 1960; 99: 833-54.
- 220 Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2005; 25: 45-48.
- 221 Kendirli T, Yalcinkaya F, Ileri M, Ozcakar ZB, Ekim E. Henoch Schonlein purpura in Turkish children. *Journal of Ankara Medical School* 2004;26: 7-11.
- 222 Assadi F. Childhood Henoch-Schonlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. *Iran J Kidney*

Dis 2009; 3: 17-21.

- 223 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.
- 224 Gürses D, Parlaz N, Bor-Küçükataş M, Küçükataş V, Erken G. Evaluation of oxidative stress and erythrocyte properties in children with Henoch-Shoenlein purpura. Iran J Pediatr, 2014; 24(2): 166-172.
- 225 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.
- 226 Dönmez O, Sargın Yıldırım N, Durmaz O. Henoch Schönlein purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi*, 2011; 9: 63-67.
- 227 Ece A, Gürkan F, Haspolat K, ve arkadaşları Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda renal ve gastrointestinal tutulumla ilişkili klinik ve laboratuvar bulgular. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 36-42.
- 228 Fessatou S, Nicolaidou P, Gourgiotis D, et al. Endothelin 1 levels in relation to clinical presentation and outcome of Henoch Schonlein purpura. BMC Pediatr 2008; 2; 8: 33.
- 229 Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. J Pathol 1997; 181: 257-66.
- 230 Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. Kidney Int 2001; 60: 333-40.
- 231 Söylemez K. Henoch Schönlein purpura tanısı almış hastalarda oksidatif stres biyomarkırlarının değerlendirilmesi (tez). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2015.
- 232 Chen T, Guo Z, Zhang Y, Gao Y, Liu H, Li J. Elevated serum heme oxygenase-1 and insulin-like growth factor-1 levels in patients with Henoch-Schonlein purpura. Rheumatology International. 2011; 31:3,

321–326.

- 233 Marrocco C, Rinalducci S, Mohamadkhani A, D'Amici GM, Zolla L: Plasma gelsolin protein: a candidate biomarker for hepatitis B-associated liver cirrhosis identified by proteomic approach. *Blood Transfus* 2010;8:s105-112.
- 234 Zhao DQ, Wang K, Zhang HD, Li YJ: Significant reduction of plasma gelsolin levels in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta* 2013;415:202-206.
- 235 Xu JF, Liu WG, Dong XQ, Yang SB, Fan J: Change in plasma gelsolin level after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:491-496.
- 236 DiNubile MJ: Plasma gelsolin levels in the diagnosis, prognosis, and treatment of lung complications of prematurity. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1195-1196.
- 237 Pan S, Chen R, Brand RE, Hawley S, Tamura Y, Gafken PR, Milless BP, Goodlett DR, Rush J, Brentnall TA: Multiplex targeted proteomic assay for biomarker detection in plasma: a pancreatic cancer biomarker case study. *J Proteome Res* 2012;11:1937-1948.
- 238 Tsai MH, Wu CC, Peng PH, Liang Y, Hsiao YC, Chien KY, Chen JT, Lin SJ, Tang RP, Hsieh LL, Yu JS: Identification of secretory gelsolin as a plasma biomarker associated with distant organ metastasis of colorectal cancer. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:187-200.
- 239 Guntert A, Campbell J, Saleem M, O'Brien DP, Thompson AJ, Byers HL, Ward MA, Lovestone S: Plasma gelsolin is decreased and correlates with rate of decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;21:585-596.
- 240 MacKay D, Alan L. Nutritional Support for Wound Healing. *Altern Med Rev* 2003; 8(4): 359-77.
- 241 Kulakowska A, Ciccarelli NJ, Wen Q, Mroczko B, Drozdowski W, Szmikowski M, Janmey PA, Bucki R: Hypogelsolinemia, a disorder of the extracellular actin scavenger system, in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2010;10:107.

- 242 Whyte M: Gelsolin in idiopathic pulmonary fibrosis: a new target supports a central role for epithelial injury in disease pathogenesis. *Thorax* 2009;64:461-462.
- 243 Zhang L. Kong D. Meng H. Han C. Zhu J. Qiao J. He Y. Wang T. Li X. Zhang F. Jin X. Plasma Gelsolin Promotes Proliferation of Mesangial Cell in IgA Nephropathy. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40:1473-1486.
- 244 Kandur Y, Çelik A, Gözübenli F, Çetinkaya A, Olgar S. Plasma gelsolin as a potential biomarker for Henoch– Schoenlein purpura. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2016;46:2, 166-168.



KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	
HSP ÇALIŞMA FORMU (FORM-1)	
Hasta Yakını Tel No:	
Adı	
Soyadı	
Cinsiyet	
Başvuru tarihi:	
Doğum tarihi:	
Dosya no	
Anne-Baba akrabalığı	
Ailede benzer hastalık	
Şikayet	ÜSYE hikayesi: Aşı hikayesi: İlk şikayet: Şikayetlerinin çıkış sırası: Eklem: Cilt: GIS: Böbrek: Diğer:
Organ tutulumları	Cilt Eklem: kaç eklem tutuldu ise sayı: GIS: karın ağrısı: GGK: Melena: Böbrek: mikroskobik hematüri Proteinüri Makroskopik hematüri Böbrek biyopsi sonucu: Diğer:
Aldığı tedaviler	NSAİİ.....süresi ve dozu Prednizolon.....süresi ve dozu İmmünsüpresifler: İlaç almadı
İyileşme süresi /gün	Cilt bulguları: Eklem bulguları: GIS: Böbrek:
LABORATUVAR	
	ATAK SIRASINDA
	REMİSYONDA
	Sedim:
	CRP:
	Beyaz küre:
	MPV:
	TİT:
	Çinko:
	Gelsolin:
	Glut.perox:
	SOD:
	MDA:
	ANA:
	C3
	IgA:
	TİT:
	M.PROT/Cr
	İdr. NGAL:
	BUN/Cr:
	T.prot/Alb:
Diğer lab bulguları	



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Kayseri İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Yöneticiliği

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : BURCU DANACI

UZMANLIK DALI : ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZİN KONUSU : HENOC-SCHÖNLEİN PURPURA TANILI HASTALARDA SERUM GELSOLİN VE ÇİNKO DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF HASAR VE HASTALIĞIN KLİNİK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

1- Sayfa Sayısı	:		
2- Tablo Sayısı	:		
3- Resim Sayısı	:		
4- İstatistik(Şekil Grafik) sayısı	:		
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	:	Başarılı ☐	Başarısız ☐
6- Yazı Tertibi	:	 ☐	 ☐
7- Konuyu anlatma ve Konuya hakimiyeti	:	 ☐	 ☐
8- İncelemenin bilimsel Bakımdan tutumu	:	 ☐	 ☐
9- Orijinal olup olmadığı	:	Orijinal ☐	Orjinal değil ☐

SONUÇ: BAŞARILI / BAŞARISIZ

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY