

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HENoch SCHÖNLEİN PURPURASI TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ,
TEDAVİ VE PROGNOZLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Döndü Nilay YILDIRIM

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ,
TEDAVİ VE PROGNOZLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Döndü Nilay YILDIRIM

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR**

**ANKARA
2019**

ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Döndü Nilay Yıldırım	Sınav tarihi: 09/08/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep Birsin Özçakar	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	Henoch Schönlein Purpura Tanısı ile 17 Yaşlı Çocukların Klinik Özellikleri, Tedavisi ve Prognozlarının Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep Birsin Özçakar
Çocuk Nefroloji- Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Banu Çelikel Acar
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji-Onkoloji EAH
Çocuk Nefroloji- Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Nilgün Çakar
Çocuk Nefroloji- Romatoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi birikimi ve deneyimiyle yanımda olan, sabırla, anlayışla ve özenle bana yol gösteren, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Birsin Özçakar'a,

Eğitimimiz süresince, bilimsel ve aydınlık bakış açıları ile bizi eğiten ve kapıları biz asistanlarına her daim açık olan başta Anabilim Dalı Başkanımız sevgili Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim uzman abi ve ablalarıma, asistan arkadaşlarıma, bizlere her daim yardımcı olan; anabilim dalı hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimize,

Olmasalardı bu asistanlık çok zor olurdu dediğim çömezliğime güneş kıdemliliğime yoldaş olan canım eş kıdem grubuma, en zor zamanları da en keyifli anları da iyi ki onlarla paylaştım dediğim Dr. Hande Tosun, Dr. Begüm Murt ve Dr. Fulden Pay'a, gerçekçi bakış açılarıyla üçüncü gözüm olan Dr. Utku Çağlayan ve Dr. Selin Sevinç'e, zor zamanlarımda yanımda olan Dr. Melih Akyüz'e,

Bütün nazımı çeken, üniversite yıllarımdan beri sabırlı desteğini her daim hissettiğim, uzun ve keyifli bu yolu anlamlı kılan yol arkadaşım, eşim Dr. Abdullah Yıldırım'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sonsuz güvenleri ile hep yanımda duran canım anneme, babama, canımın en içi kardeşime ve parçası olmaktan mutluluk duyduğum geniş aileme bütün emekleri ve sevgileri için sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Döndü Nilay YILDIRIM

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HENoch 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	5
2.1.6. Genetik.....	6
2.1.7. Histopatoloji	8
2.2. KLİNİK BULGULAR	11
2.2.1. Cilt Bulguları.....	11
2.2.2. Eklem Bulguları.....	12
2.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları	12
2.2.4. Böbrek Tutulumu	13
2.2.5. Diğer Klinik Bulgular	15
2.3. HENoch SCHÖNLEİN PURPURASI TANI KRİTERLERİ.....	16

2.4. LABORATUVAR TETKİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME	18
2.5. TEDAVİ	19
2.6. PROGNOZ.....	21
2.7. AYIRICI TANI.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ	25
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. ÖZET.....	51
8. SUMMARY	53
9. KAYNAKÇA	55
10. EK.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	: American Collage of Rheumatology
ANA	: Anti nükleer antikor
ANCA	: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
Anti IL-1	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
Anti-RNP	: Anti ribonükleer protein
APGN	: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
ASO	: Anti-streptolizin O
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CRP	: C-reaktif protein
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EÇH	: Eritrosit çökme hızı
EULAR/PRINTO/PRES	: European League Against Rheumatism and Paediatric Rheumatology European Society
GalNAC	: N-asetilgalaktozamin
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HLA	: İnsan lökosit anjiteni
HSP	: Henoch Schönlein purpurası
HSPN	: Henoch Schönlein purpurası nefriti

HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
Ig	: İmmunglobülin
IgAN	: İmmunglobülin A nefropatisi
IL	: İnterlökin
ISKDC	: The İnternational Study of Kidney Disease in Children
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKK	: Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NeuNAc	: N-asetilneuraminik asit
RF	: Romatoid faktör
SDAİİ	: Steroid dışı anti inflamatuvar ilaç
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SSS	: Santral sinir Sistemi
Th17	: T-helper 17
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TNS	: Total nötrofil sayısı
USG	: Ultrasonografi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VWF	: Von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. IgA1 molekülünün glikozilasyonu	6
Şekil 2. Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit.....	9
Şekil 3. Henoch Schönlein purpurası nefritinde IgA'nın mezengiumda birikimi (×200)	10
Şekil 4. Henoch Schönlein purpurası: Ele gelen purpura (4A) ve büllöz döküntü (4B).....	12
Şekil 5. Tanı öncesi enfeksiyon öyküsü.....	28
Şekil 6. Hastaların başvuru şikayetleri	28
Şekil 7. İzlem süresince görülen klinik bulgular	30
Şekil 8. Etkilenen eklemlerin dağılımı	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Amerikan Romatoloji Derneği HSP tanı kriterleri	17
Tablo 2.	Avrupa Romatizma Derneği/Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği (EULAR/PRINTO/PRES) HSP tanı kriterleri	17
Tablo 3.	Hastaların tanı aldığı mevsime göre dağılımı	27
Tablo 4.	Abdominal ultrasonografi bulguları.....	31
Tablo 5.	Böbrek tutulumu olan hastaların demografik ve klinik verileri.....	31
Tablo 6.	Biyopsi yapılan hastaların ISKDC sınıflandırması.....	32
Tablo 7.	Böbrek tutulumu ile mevsim, cinsiyet, yaş ve başvuru yakınmalarının ilişkisi.....	33
Tablo 8.	Böbrek tutulumu ile GİS yakınmalarının ilişkisi.....	34
Tablo 9.	Hastalarda steroid kullanma nedenleri.....	35
Tablo 10.	Hastalarda immünsüpresif kullanımı ve nedenleri	36
Tablo 11.	MEFV gen analizi sonuçları	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch Schönlein purpurası (HSP); cilt ve eklem bulguları, gastrointestinal yakınmalar ve renal tutulum ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir (1). Yıllık insidansı 12,9-20,4/100.000 olarak bildirilmekte ve genellikle 3-15 yaş aralığındaki çocuklarda görülmektedir (2, 3). Erkek çocuklar kız çocuklarına göre daha fazla etkilenmektedir (1.8:1) (4, 5).

Henoch Schönlein purpurası, tipik olarak çocukluk çağı vaskülit olmakla birlikte erişkinlerde de görülebilmektedir (6). Çocuklarda genellikle kendini sınırlayan iyi huylu bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Tanı kriterleri “American Collage of Rheumatology” (ACR) ve sonrasında “European League Against Rheumatism and Paediatric Rheumatology European Society” (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından düzenlenmiştir. Ele gelen purpura veya peteşi ile birlikte; yaygın ya da kolik karın ağrısı, artrit veya artralji, böbrek tutulumu, biyopsi ile gösterilmiş lökositoklastik vaskülit veya immünglobulin A (IgA) depolanmasının hakim olduğu proliferatif glomerülonefritten en az birinin varlığında HSP tanısı koyulmaktadır (8).

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber özellikle kış mevsiminde görülmesi, üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan bakterilerin (*Grup A Beta hemolitik streptokok*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* vs.) ve virüslerin (*Ebstein Barr virüs*, *Adenovirüs*, *Parvovirüs* vs.) ya da bazı aşıların tetikleyici rol oynadığını düşündürmektedir (9).

Ele gelen purpura, HSP’nin karakteristik cilt bulgusudur, genellikle alt ekstremitelerde ve gluteal bölgede görülür. Gastrointestinal sistem bulguları hastaların üçte ikisinde görülmektedir. Bulantı ve kusma, karın ağrısı gibi hafif yakınmalar sıklıkla görülse de iskemi, nekroz, perforasyon, paralitik ileus ve invajinasyon gibi ağır kliniklere de yol açabilmektedir (10). Artrit veya artralji hastaların %78’inde görülmektedir. Artrit genellikle geçici, simetrik ve oligoartikülerdir; gezici karakterde değildir, sekel bırakmadan iyileşmektedir (11). Henoch Schönlein purpurası tanılı hastaların %20-80’ninde böbrek tutulumu görülmektedir. Böbrek tutulumunun

mikroskopik hematüriden böbrek yetmezliğine uzanan geniş bir klinik prezentasyonu vardır (12). Santral sinir sistemi, genitoüriner, solunum ve kardiyovasküler sistem tutulumu nadiren görülmektedir.

Henoch Schönlein purpurasının tedavisi semptomatiktir ve destek tedavisi esastır (13). Hidrasyonun ve elektrolit dengesinin sağlanması, beslenmenin desteklenmesi ve uygun analjezikler ile ağrı kontrolü önemlidir (14). Glukokortikoidler ağır cilt tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, testis tutulumu ve böbrek tutulumunda kullanılmaktadır.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA)'nın sık görüldüğü ülkelerde bu iki hastalığın birlikteliği söz konusudur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada HSP tanısı ile izlenmekte olan hastaların %34'ünde MEFV geninde heterozigot mutasyon olduğu gösterilmiştir (15).

Her ne kadar HSP çocukluk çağının en sık görülen vaskülitisi olsa da yapılan çalışmalarda klinik bulguları, böbrek tutulumunun sıklığı ve şiddeti, laboratuvar değerleri, tedavi yaklaşımları ile ilgili veriler farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada HSP hastalarının demografik, klinik, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, böbrek tutulumu sıklığı ve şiddetinin belirlenmesi, hastalığın ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkisi, hastalık tedavi ve progresyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HENOC SCHÖNLEIN PURPURASI

2.1.1. Tanım

Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobulin A vaskülit) çocukluk çağında en sık görülen ve histopatolojik olarak küçük damarlarda immünglobulin A içeren immün kompleks birikimi ile karakterize sistemik vaskülitir (1). Özellikle cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerde bulunan küçük damarların tutulumu ile seyreder. Klinikte karşımıza trombositopenik olmayan purpura, artrit, artralji, karın ağrısı, gastrointestinal sistem kanaması ve glomerülonefrit bulguları ile gelmektedir.

2.1.2. Tarihçe

İlk kez 1801 yılında İngiliz doktor William Heberden, kliniği Henoch Schönlein purpurası ile uyumlu; purpurik döküntü, eklem ve karın ağrısı bulguları olan iki vaka tanımlamıştır (16). Ancak HSP tanımı iki Alman doktorun; Johann Schönlein ve öğrencisi Eduard Henoch'un isimlerini taşımaktadır. Johan Schönlein 1837 yılında purpura ve eklem ağrısı ile birlikte idrar tetkikinde anormallik olabileceğini göstermiş ve bu birlikteliği *peliosis rheumatica* olarak adlandırmıştır. Eduard Henoch 1874 yılında bu kliniğe eşlik eden gastrointestinal bulguları ve 1899 yılında da renal bulguları tanımlamıştır. 1914 yılında William Osler hastalığın anaflaksiden kaynaklandığını öne sürmüştür (17). Günümüzde hastalık patogenezinde anaflaksin yer almadığı bilinse de hala ‘*anaflaktoid purpura*’ olarak adlandırılabilmektedir. 1948 yılında Gairdner, Henoch Schönlein purpurasını vaskülit olarak tanımlayarak patogenezinde immünglobulin A’nın rol aldığını göstermiştir (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Henoch Schönlein purpurası çocukluk çağının en sık görülen sistemik vaskülitidir. Hasta popülasyonunu özellikle 3-15 yaş aralığındaki çocuklar oluşturmaktadır (2).

Çeşitli vaka serilerinde 17 yaşından küçük çocuklarda hastalık insidansının 12,9-20,4/100000 olduğu, erkek çocuklarında 1,1-1,8 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (3-5). Yine bu vaka serilerinde hastalığın tepe yaşının 4-6 arasında olduğu bildirilmektedir.

Hastalık tüm etnik kökenlerde görülmekle beraber özellikle Asya coğrafyasında daha yaygındır. Kore’de yapılmış olan 10 yıllık bir sürveyans çalışmasında HSP insidansının 55,9/100000 olduğu ve tepe yaşının 5 olduğu saptanmıştır (19). Henoch Schönlein purpurası sıklığı kış ve ilkbahar mevsimlerinde artmakta, yaz aylarında azalmaktadır (20). Bu mevsimsel yatkınlık, HSP’nin enfeksiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Henoch Schönlein purpurasının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Vakaların büyük bir kısmında HSP kliniğinin üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklendiği düşünülmektedir (9). Grup A streptokok enfeksiyonları sonrası HSP görülebileceği ilk kez 1948 yılında Gairdner tarafından gösterilmiştir (21). *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Parainfluenza*, *Adenovirüs*, *Mycoplasma pneumonia*, *Parvovirüs B19* en sık saptanan enfeksiyöz ajanlar olsa da tüm üst solunum yolu patojenlerinin HSP ile ilişkisini gösteren vaka çalışmaları mevcuttur. *Parvovirüs B19* HSP etiyolojisinde en sık rol alan viral ajandır (22).

Aşılama ve ilaç kullanımı sonrası HSP gelişimi ile ilgili anektodal vakalar mevcuttur. 2009 yılında H1N1 pandemisi sonrası geliştirilen aşılarda uygulanması ile HSP gelişen vakalar bildirilmiştir (23). İtalya’da 11 merkezin katılımı ile yapılan bir çalışmada; aşılamadan sonraki 12 hafta içerisinde HSP kliniğinin gelişmesinde sadece kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşısı ile risk artışı olduğu, difteri aselüler boğmaca ve tetanoz aşılarının risk oluşturmadığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ilaç kullanımı ve HSP arasında ilişki olmadığı savunulmuştur (24). Ancak ilaçların, soğuk maruziyetinin, yiyeceklerin ve böcek sokmalarının da HSP için tetikleyici olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (25). Salisilatlar, penisilin, tetrasiklin,

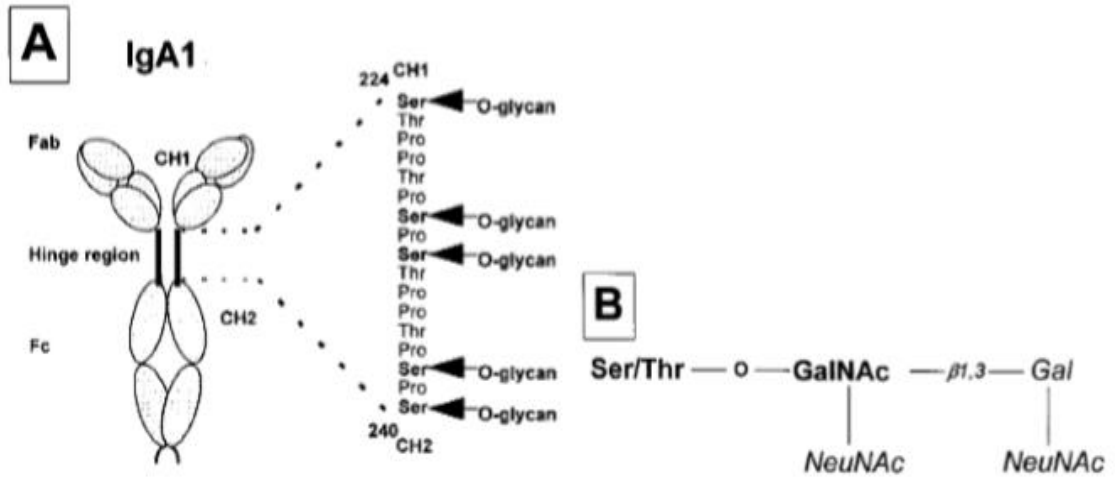
sulfonamid, allopürinol, kolşisin, kinidin, indometazin, fenasetin, difenilhidrazin HSP ile ilişkili olduğu düşünülen ilaçlardandır.

2.1.5. Patogenez

Henoch Schönlein purpurasının patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İmmün kompleks birikimi, selektin, integrin ve diğer adezyon moleküllerinin aktivasyonu, humoral immünite, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-endotelyal antikorlar sorumlu tutulmuş, T hücre kaynaklı vaskülit modelleri öne sürülmüştür (26).

Henoch Schönlein purpurası vaskülitinin karakteristik patolojik görünümü immünglobulin A içeren immün komplekslerin damar duvarında, etkilenen organlarda ve böbrek mezengiumunda depolanmasıdır. Bu nedenle hastalığın temelinde immün sistem kaynaklı bir patoloji olduğu düşünülmektedir (9).

İmmünglobulin A, mukozal immünitede rol almakta ve mukozal sekresyonlarda bulunmaktadır. Temelde immünglobulin A1 (IgA1) ve immünglobulin A2 (IgA2) olmak üzere iki alt grubu vardır (27). Mukozal IgA ağırlıklı olarak polimerik yapıda olan IgA2 iken, serumda monomerik yapıda olan IgA1 bulunmaktadır (28). Henoch Schönlein purpurası patogenezinde ise yeterli galaktozillenmemiş IgA1 rol almaktadır (29). İmmünglobulin A1, 17 aminoasit içeren menteşe bölgesine altı O-glikan zincirinin eklenmesi ile ko/posttranslasyonel değişime uğrar. Bu zincirler serin veya treonin kalıntılarına O bağlantısı ile bağlanır ve bu şekilde N-asetilgalaktozamin (GalNAc) oluşur. Galaktoz, GalNAc'a β 1-3 galaktozil transferaz enzimi ile bağlanır (30, 31). Bu aşamada alfa 2,6-sialiltransferaz enzimi tarafından galaktoz yerine siyalik asit eklenmesi az galaktozillenmiş IgA1-O glikoform oluşumuna yol açar (Şekil 1) (32). Yeterli şekilde galaktozillenmemiş IgA1, anti-glikan IgA1 veya immünglobulin G (IgG) tarafından tanınır ve kanda immünkompleksler meydana gelir. Bu immünkomplekslerin karaciğerde yeterli metabolize edilememesi ve serumda artması depolanma ile sonuçlanır. Mezengiumda az galaktozillenmiş IgA1 depolanması kompleman yolağını aktive ederek enflamasyon ve hasar oluşumuna yol açar (33).



Şekil 1. IgA1 molekülünün glikozilasyonu

(A) N-asetilgalaktozaminin (GalNAc) serin kalıntılarına eklenmesi (B) GalNAc'a galaktoz eklenerek glikan zincirleri uzatılması ve N-asetilneuraminik asit (NeuNAc) ile siyalizasyon oluşumu (34)

Komplemanların bağlanması ve aktivasyonu sonucunda, IgA endotelial hücrelerle çapraz reaksiyona girer ve hücre yıkımına yol açar. Kompleman aktivasyonu, hücre yıkımı ve IgA depolanması HSP'nin IgA aracılı bir immün disregülasyon olduğunu göstermektedir (35). Düzensiz immün yanıt granülatöz reaksiyon olmadan inflamasyon ve vaskülit gelişimine yol açar (36).

Lökositler ve vasküler endotelial hücreler arasındaki etkileşim, endotel hasarı, perivasküler lökosit infiltrasyonu, kemokinler ve sitokinler HSP gelişiminde rol oynamaktadır (35). Özellikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve interlökin 17 (IL-17)'nin bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir (37). Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) ve toll benzeri reseptör 4 (TLR4) düzeylerinin HSP hastalarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38).

2.1.6. Genetik

Genetik yatkınlık HSP gelişimine katkıda bulunabilir. Türkiye'de HSP tanılı hastalarda yapılan bir çalışma, bazı insan lökosit anjitenleri (HLA)'ların HSP'ye yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir. HLA-A2, HLA-A11 ve HLA-B35 antiijenleri

taşıyan çocuklarda HSP gelişimi riskinin yüksek olduğu; HLA-A1, HLA-B49 ve HLA-B50 antijenlerini taşıyanlarda bu riskin azaldığı saptanmıştır (39).

Amoroso ve arkadaşlarının, İtalya’da yaptığı çalışma HSP hastalarında HLA-DRB1*01 ve HLA-DRB*11 antijenlerinin yüksek, HLADRB1*07 antijenlerinin ise düşük oranda pozitif saptandığını göstermiştir (40). Amoli ve arkadaşları tarafından İspanya’da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (41). Yine Amoli ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışma HLA-B35 ekspresyonunun HSP nefriti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (42).

Son yıllarda HSP’ye yakınlık açısından HLA gen polimorfizmi dışında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), interselüler adezyon molekülleri (ICAM), interlökinleri kodlayan genler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gen polimorfizminin vaskülitlere karşı duyarlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı gendeki değişikliklerin HSP ile ilişkisini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile HSP hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş ancak kodon 469 K/E polimorfizmi saptanmayan HSP hastalarında gastrointestinal semptomların daha hafif seyrettiği gösterilmiştir (43). İnterlökin-1 reseptör antagonisti (anti-IL1) gen polimorfizminin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile HSP hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış ancak İnterlökin-1 reseptör antagonisti-2 aleli taşıyan hastalarda böbrek tutulumunun daha ağır seyrettiği saptanmıştır (44). İmmünglobulin A nefropatisi (IgAN) tanılı hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim geninde homozigot delesyon saptananların ilerleyici böbrek hasarı açısından risk altında olduğu bilinmektedir. Henoch Schönlein purpurası nefritinin (HSPN) IgAN ile ortak etiyolojiyi paylaşması nedeniyle yapılan bir çalışmada HSPN tanılı çocuklarda hastalık şiddeti ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (45).

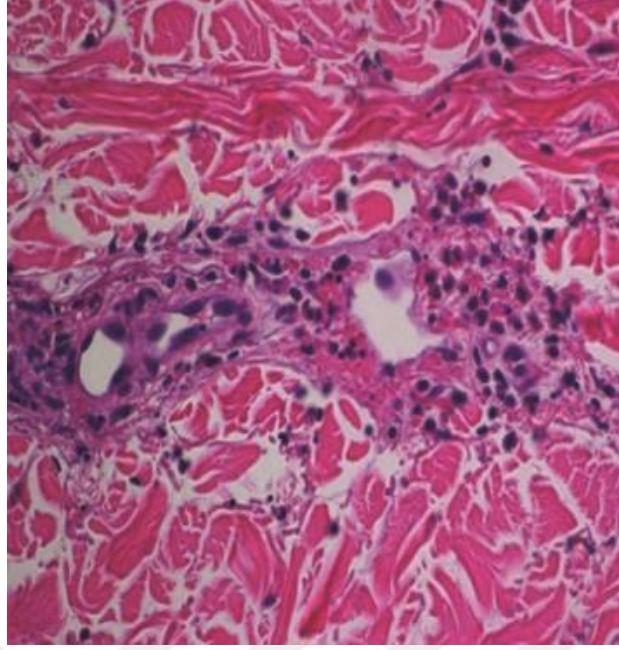
Uzun zamandır HSP ve ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ilişkisi bilinmektedir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP sıklığının arttığı ve MEFV genindeki mutasyonların HSP gelişimi için ciddi risk oluşturduğu gösterilmiştir. İsrail’de yapılan bir çalışmada HSP hastalarının %10’unun MEFV geninde homozigot, %17’sinde heterozigot mutasyon saptanmıştır (46). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise HSP tanısı ile izlenen hastaların %34’ünde MEFV geninde heterozigot mutasyon

saptanmıştır (15). Ayrıca MEFV geninde mutasyon olup AAA kliniği olmayan HSP hastalarında, hastalık başlama yaşının daha küçük, ödem ve artrit bulgularının daha sık, eritrosit çökme hızı (EÇH) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.1.7. Histopatoloji

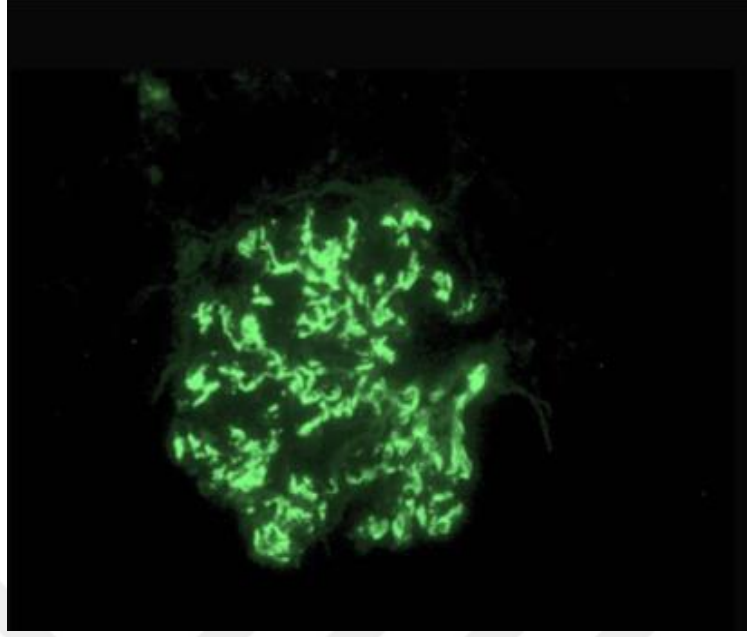
Henoch Schönlein purpurasının klasik patolojik bulgusu lökositoklastik vaskülitir (Şekil 2), ancak tanı için her zaman biyopsi yapılması gerekli değildir (47).

Cilt biyopsilerinde, yüzeysel dermisten kapillerleri içeren örnekler genelde yeterli olmaktadır. Işık mikroskopisinde ve immünfloresan mikroskopide postkapiller venüllerde immünglobulin A içeren komplekslerin görülmesi HSP için patognomoniktir (48). Damar duvarları dejenere nötrofil granülleri ve damar dışına çıkmış olan eritrositler tarafından infiltre edilir ve kalınlaşır. Direkt immünfloresan incelemede cildin lezyon içeren ve içermeyen bölgelerinde damar duvarlarında IgA ve kompleman 3 (C3) birikimi görülebilir (35). Ancak bazı vakalarda özellikle biyopsi lezyonun ortasından alındıysa proteolitik enzimlerin varlığından dolayı vasküler dokularda immünglobulin A depozitleri görülmeyebilir. EULAR/PRINTO/PRES tarafından geliştirilen HSP tanı kriterlerine göre pozitif biyopsi bulguları zorunlu kriter değildir (11). Birçok yayında da klinik bulgularla tanının kesinleştirilememesi ya da hastalığın prezentasyonunun atipik olması haricinde cilt biyopsisine gerek olmadığı belirtilmektedir (49).



Şekil 2. Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit
(Hematoksilen-Eozin boyası ile, x100) (18)

Böbrek biyopsisi tanıda şüphe duyulan ya da ciddi böbrek tutulumu olan hastalara önerilmektedir. Genellikle renal yakınma ve bulgular ne kadar şiddetli ise böbrek biyopsisindeki bulgular da o denli ağırdır. Işık mikroskopisinde hafif mezengial proliferasyondan ciddi kresantik glomerülonefrite kadar geniş bir yelpazede görünüm saptanabilir. Temel lezyon endotelyal ve mezengial hücre artışı ile beraber endokapiller glomerülonefrit olup aynı biyopsi örneğinde farklı derecelerde etkilenmiş glomerüller görmek mümkündür. İmmü floresan mikroskopide, esas olarak IgA depozitleri görülmekte olup çoğu zaman IgG, fibrin, C3 ve properdin birikimi de eşlik etmektedir (Şekil 3) (48). Elektron dens depozitler genellikle mezengiumda subendotelyal bölgenin içinde bulunur, nadiren paramezengial alana yayılır. Daha ağır renal tutulumu olan vakalarda biyopside kapiller duvarını da tutacak şekilde daha büyük ve çok sayıda depozitler ve hörgüç şeklinde dağınık subepitelyal depozitler görülmektedir. Glomerüler hasarın derecesine bağlı olarak kapiller bazal membranda incelme, kalınlaşma, lamellenme ve epitelyal hücre ayaklarında düzleşme görülebilmektedir (50).



Şekil 3. Henoch Schönlein purpurası nefritinde IgA'nın mezengiumda birikimi ($\times 200$) (9)

HSP nefriti için farklı histolojik sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Çocuklarda Böbrek Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (The International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC) sınıflaması en sık kullanılandır (51). Kresent varlığı bu sınıflamanın temel morfolojik değişikliğidir. Kresentlerin oluşum patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır; makrofajlar, nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve endokapiller proliferasyon ile birlikte fibrinoid nekroz oluşumu ve bunun sonucunda kapiller duvar yıkımı görülmektedir. ISKDC sınıflandırmasına göre, böbrek biyopsileri altı farklı alt başlıkta kategorize edilmiştir (52).

Evre 1: Minimal glomerüler değişiklikler

Evre 2: Mezengioproliferatif glomerülonefrit

a) Fokal mezengial proliferasyon

b) Diffüz mezengial proliferasyon

Evre 3: Glomerüllerde kresent oluşumu $< \%50$

a) Fokal mezengial proliferasyon

b) Diffüz mezengial proliferasyon

Evre 4: Glomerüllerde kresent oluşumu %50-75

- a) Fokal mezengial proliferasyon
- b) Diffüz mezengial proliferasyon

Evre 5: Glomerüllerde kresent oluşumu >%75

- a) Fokal mezengial proliferasyon
- b) Diffüz mezengial proliferasyon

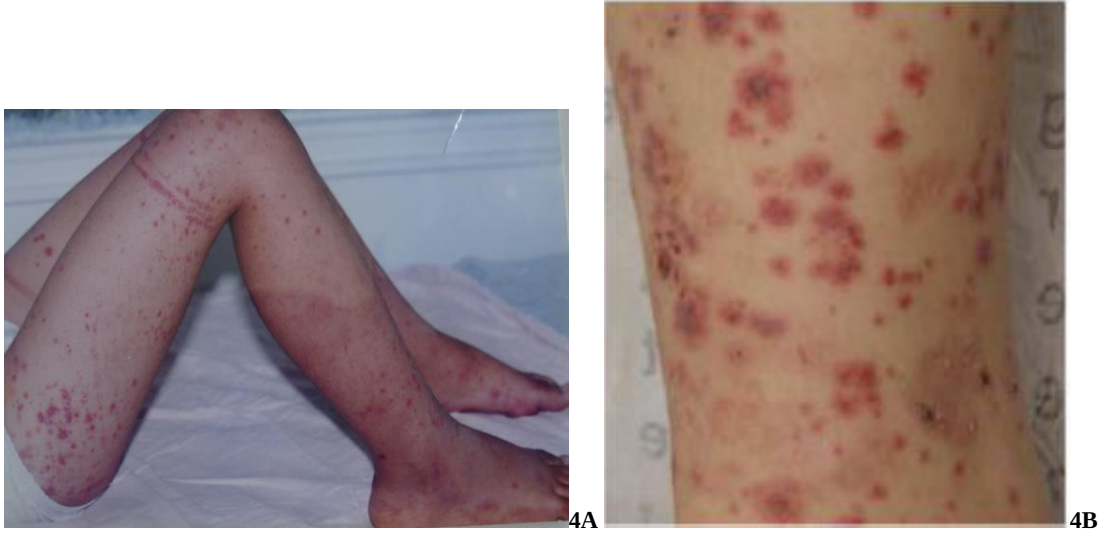
Evre 6: Membranoproliferatif glomerülonefrit

2.2. KLİNİK BULGULAR

Henoch Schönlein purpurası çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik bir vaskülitir. Ele gelen purpura, artrit veya artralji, gastrointestinal sistem yakınmaları ve böbrek tutulumu hastalığın klasik tetradıdır (7). Ateş, halsizlik gibi özgül olmayan konstitusyonel semptomlar eşlik edebilmektedir (53). Henoch Schönlein purpurası çoğunlukla akut başlangıçlı olup klinik bulgular günler – haftalar içerisinde ortaya çıkmaktadır. Döküntü ve eklem yakınmaları genellikle HSP'nin başlangıç semptomlarıdır.

2.2.1. Cilt Bulguları

Cilt tutulumu tüm hastalarda görülmektedir. Döküntü genellikle eritematöz, maküler veya ürtikeryal plak olarak başlar. Trombositopeni olmaksızın görülen purpura veya peteşial döküntü HSP'nin tek majör tanı kriteridir (Şekil 4a) (11). Döküntü özellikle alt ekstremitenin ekstansör yüzlerinde ve gluteal bölgede, yer çekimine bağlı olarak bası yerlerinde görülmekte olup; nadiren üst ekstremitede, gövdede veya saçlı deride görülebilmektedir. Cilt tutulumu bazı hastalarda daha ağır seyretmekte, geniş ekimoz alanları veya hemorajik büller görülmektedir (Şekil 4b). Döküntü genellikle 3-10 gün arasında iyileşmektedir. Özellikle küçük yaştaki çocuklarda el ve ayak sırtlarında, göz çevresinde bölgesel ödem görülebilmektedir.



Şekil 4. Henoch Schönlein purpurası: Ele gelen purpura (4A) ve büllöz döküntü (4B)

2.2.2. Eklem Bulguları

Artrit ya da artralji cilt tutulumundan sonra ikinci sıklıkta görülen klinik tablodur. Vakaların %15'inde eklem yakınmaları ilk semptomdur (5). Eklem yakınmalarının insidansı %78 olarak bildirilmektedir (11). Henoch Schönlein purpurasında görülen artrit çoğu zaman oligoartiküler olup, gezici değildir ve birkaç gün içerisinde sekel bırakmadan iyileşme eğilimindedir. Diz ve ayak bileği en sık etkilenen eklemler olup, el bileği, dirsek ve küçük eklem tutulumu daha nadirdir (54). Karakteristik olarak eritem, ısı artışı veya efüzyon olmaksızın periaritiküler yumuşak doku şişliği ve hassasiyeti görülmektedir. Eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı mevcuttur. Steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar (SDAİİ) artrit ve artralji tedavisinde ilk basamaktır. Henoch Schönlein purpurasının eklem tutulumu hafif kliniği nedeniyle ihmal edilme eğiliminde olup bu durum zaman zaman yanlış teşhisle sonuçlanabilmektedir (55).

2.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Henoch Schönlein purpurası hastalarının üçte ikisinde karın ağrısı görülmektedir, ağrı genellikle yemeklerden sonra artma eğiliminde ve yaygın karakterdedir. Ağrıya bulantı ve kusma eşlik edebilir. Melena, parolitik ileus gibi daha

ağır gastrointestinal bulgular görülebilir (56). Gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar %10-40 hastada majör tanı kriteri olan purpuradan daha önce ortaya çıkmaktadır (57). Bu hastaların tipik döküntüsü olmaması nedeniyle tanı alma süreleri uzamaktadır. İspanya’da yapılan bir çalışmada semptomların başlangıcı ve hastaların tanı alması arasında 1-30 gün süre olabildiği gösterilmiştir (58).

Bağırsak damar duvarlarında immün kompleks birikimi sonucunda ödem, submukozal ve intramural kanama meydana gelmektedir. Bu da GİS yakınmalarına sebep olmaktadır. Özellikle ince bağırsak proksimal kısmı tutulmaktadır (25). Çin’de HSP tanılı 261 hasta ile yapılan bir çalışmada gaitada gizli kan pozitifliğinin %17,6 olduğu gösterilmiştir (59). Gastrointestinal yakınması olmayan hastalarda gaitada gizli kan pozitifliği ve gaitada alfa-1-antitripsin artışı gastrointestinal tutulum ve mukozal hasarın sanılandan çok daha fazla olduğunu göstermektedir (60). Hastalığın erken döneminde total nötrofil sayısı (TNS), CRP ve D-dimer düzeyi gastrointestinal yakınmaları olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksektir (57).

İnvajinasyon HSP’nin önemli ve dikkat edilmesi gereken komplikasyonlarından birisidir. Özellikle 5-7 yaş aralığındaki hastalarda daha sık görülmektedir. Klasik bulguları çilek jölesi şeklinde dışkılama ve muayenede sağ alt kadranın boş olmasıdır. Olguların %90’ında ileumdan orijin alan invajinasyon görülmekte ve vakaların %58,4’ünde ince bağırsakla sınırlı kalmaktadır (61). İdiyopatik invajinasyon genellikle ileokolik bölgede saptanırken HSP’de görülen invajinasyonun %70’i ileoileal olup %30’u ise ileokolik alanda görülmektedir (62).

Henoch Schönlein purpurası prognozu iyi seyreden bir hastalık olmakla beraber gastrointestinal tutulum ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bağırsak perforasyonu, nekroz ve masif kanama nadir görülen ancak zamanında gerekli cerrahi müdahale yapılmadığı takdirde ölüme yol açabilecek ciddi komplikasyonlardır (10).

2.2.4. Böbrek Tutulumu

Henoch Schönlein purpurası olan hastaların %20-80’inde böbrek tutulumu görülmektedir (12). Renal tutulumu tanımlamak için kullanılan kriterlerin farklılığı nedeniyle bu kadar geniş bir insidans aralığı olduğu düşünülmektedir. İzole hematüri

ve ılımlı proteinüriden nefrotik sendroma, akut nefritik sendroma ve hatta böbrek yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar görülebilmektedir. En sık görülen bulgu izole mikroskopik hematüri olup genellikle hastalık başlangıcından itibaren ilk 4 hafta içerisinde saptanmaktadır (9).

1972 yılında Meadow tarafından önerilen HSP'nin böbrek tutulumunun klinik sınıflaması günümüzde hala kullanılmaktadır. Buna göre:

Evre 1: Sadece mikroskopik hematüri

Evre 2: Makroskopik hematüri

Evre 3: Persistan hafif proteinüri

Evre 4: Glomerül filtrasyon hızında (GFH) azalmanın eşlik ettiği hematüri, oligüri, hipertansiyon ve ödem bulguları ile nefritik sendrom

Evre 5: 40 mg/m²/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödemle seyreden nefrotik sendrom

Evre 6: Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olarak sınıflandırılmaktadır (63).

Henoch Schönlein purpurası kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup, uzun dönem morbidite ve mortalitesini böbrek tutulumu belirlemektedir. Yapılan çalışmalarda HSP hastalarında kronik böbrek hasarı ve son dönem böbrek yetmezliğinin %1-7 oranında görüldüğü saptanmıştır (64). Nefrotik ya da nefritik sendromu olan hastalar son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından en riskli gruptur. Bu hastaların %50'sinden fazlasında uzun dönemde böbrek hasarı gelişirken izole hematüri ya da proteinürisi olan hastalarda bu oran %5'tir (65, 66). Henoch Schönlein purpurasında böbrek tutulumu görülme sıklığını arttırdığı düşünülen risk faktörleri günümüzde hala tartışmalıdır. Hastalığın 7 yaşından sonra başlamış olması, döküntünün bir aydan uzun sürmesi, persistan karın ağrısı ve kanlı gaita varlığı, Faktör XIII düzeyinin düşük olması ve hipertansiyon varlığı risk faktörü olarak kabul edilmektedir (67, 68). Çin'de 2398 hasta ile yapılan bir çalışmada bu risk faktörlerine ek olarak beyaz küre sayısının >15.000/mm³ ve trombosit sayısının >500.000/mm³ olması, anti streptolizin-O (ASO) yüksekliği ve C3 düşüklüğü böbrek tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (69).

Henoch Schönlein purpurası tanısı aldıktan sonra hastaların yakın izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle ilk 3 ay hastalığın seyrini gözlemlene açısından önemlidir. Renal tutulum karakteristik olarak erken dönemde gelişmekle beraber son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi yıllar içinde olabilir. Ancak bazı hastalarda izlemin ileri dönemlerinde ya da purpura nökslerinden sonra da böbrek tutulumu gelişebilmektedir. Narchi ve arkadaşlarının yaptığı ve 1133 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %34.2'sinde böbrek tutulumu görülmüştür, bunların %85'inde bulgular ilk dört hafta, %91'inde ilk altı hafta ve %97'sinde ilk altı ay içerisinde ortaya çıkmıştır. İdrar tetkikleri normal olarak takip edilen hastaların hiçbirinde kalıcı böbrek hasarı gelişmemiş olup, izole idrar anormallikleri olanların %1,6'sında, nefritik veya nefrotik sendrom gelişenlerin ise %19.5'inde kalıcı böbrek hasarı saptanmıştır (67).

Bu çalışma ve benzer yayınlar ışığında HSP hastalarının böbrek tutulumu açısından en az 6 ay süre ile takip edilmesi gerekliliği; düzenli tam idrar tetkiki ve kan basıncı ölçümü yapılması önerilmektedir. Herhangi bir kontrolde hipertansiyon, proteinüri veya makroskopik hematüri saptanması halinde hasta acil olarak tekrar değerlendirilmelidir. Hastaların başvuru anında akut böbrek yetmezliği, nefrotik veya nefritik sendrom bulguları varlığı, izleminde böbrek fonksiyonlarında bozulma, bir aydan uzun süre ile > 1 gram/m²/gün veya üç aydan uzun süre ile < 1 gram/m²/gün proteinüri saptanması halinde böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir.

2.2.5. Diğer Klinik Bulgular

Henoch Schönlein purpurasında nadiren nörolojik bulgular görülebilmektedir. Nörolojik etkilenme ilk defa Osler tarafından 1914 yılında intrakraniyal kanama ve ödem sonucunda gelişen bilinç bulanıklığı, geçici hemiparezi olarak tanımlanmıştır (17). En sık görülen nörolojik semptomlar; baş ağrısı ve nöbettir. Duygu durum bozuklukları, sinirlilik, baş dönmesi ve davranış değişiklikleri; daha az oranda ataksi, intrakraniyal kanama, mononöropati ve akut motor duysal aksonal nöropati görülebilir (70). Henoch Schönlein purpurası ve Antifosfolipid Sendromu birlikteliği ve bazı hastalarda antifosfolipid antikor pozitifliği saptanmış olup HSP'nin nörolojik tutulumunun antifosfolipid antikor ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır (71).

Pulmoner tutulum Henoch Schönlein purpurasında oldukça az görülmektedir. Pulmoner hemoraji ölümcül olabilecek bir komplikasyondur ve prevalansı çeşitli yayınlarda %0-5 arasında gösterilmektedir (72). Histopatolojik olarak pulmoner kapillerlerde vaskülit ve hemorajik alanlarda IgA depolanması görülür (73). Bazı araştırmacılar HSP'nin pulmoner tutulumunun bilinenden daha sık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Chaussian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HSP tanısı alan 29 hastanın 28'inde kan gazı, akciğer volümü ve hemoglobin değerleri normal olsa bile HSP kliniği boyunca akciğer kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (74).

Diğer genitoüriner semptomların insidansı (Böbrek tutulumu harici) tam olarak bilinmemektedir. Mayo Clinic'te 1965-1984 yılları arasında tanı alan 146 HSP hastasının 9'unda (%6) böbrek dışı genitoüriner sistem semptomlar saptanmıştır (75). Hastalarda testis ve skrotumda ağrı, hassasiyet ve şişlik görülebilir. Bu tablo genellikle benign seyirlidir ve günler içerisinde düzelir. Spermatik ven trombozu gelişen vakalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılabilir (76). Testis tutulumu klinikte testis torsiyonuna çok benzer bir tablo olarak karşımıza gelebilmektedir. Bu durumda ultrasonografi (USG) veya teknesyum-99m radyonüklid tarama ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ultrasonografide HSP'nin skrotal tutulumunda epididimit, skrotal cilt kalınlaşması ve hidrosel, intratestiküler kan akımında minimal değişiklikler görülmekte; beraber testis torsiyonunda ise kan akımının belirgin azaldığı görülmektedir (77).

Henoch Schönlein purpurasında kardiyak tutulum nadirdir. Literatürde hem çocuklarda hem de erişkinlerde vaka sunumu şeklinde yayınlar mevcuttur. Miyokardit, perikardit, atriyoventriküler blok ve miyokard infarktüsü HSP'de bildirilen kardiyak etkilenmelerden bazılarıdır (78-80).

2.3. HENOC SCHÖNLEIN PURPURASI TANI KRİTERLERİ

1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology, ACR) tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1). Bu ölçütlere göre hastaların HSP tanısı alabilmesi için dört kriterin en az ikisi var olmalıdır ve bu kriterlerin duyarlılığı %87,1 özgüllüğü %87,7 olarak belirtilmiştir (47).

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Derneği HSP tanı kriterleri

1) Trombositopeni olmaksızın görülen ele gelen purpura
2) Başlangıç yakınmalarının 20 yaşından önce görülmesi
3) Bağırsak anjinası (yemeklerde sonra artan karın ağrısı veya kanlı ishal)
4)Biyopside arteriyol veya venül duvarlarında glanülositlerin gösterilmesi

Henoch Schönlein Purpurası tanı kriterleri 2008 yılında erişkin ve çocuk romatoloji dernekleri (European League Against Rheumatism/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society EULAR/PRINTO/PRES) tarafından revize edilmiştir. Hastanın HSP tanısı alabilmesi için zorunlu kriter ile beraber diğer dört kriterden en az birinin bulunması gerekmektedir. Bu tanı kriterlerinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %87 olarak belirtilmiştir (11). Tanı kriterleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Avrupa Romatizma Derneği/Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği (EULAR/PRINTO/PRES) HSP tanı kriterleri

1) Purpura (zorunlu kriter) Trombositopeni ile ilişkisiz, baskın olarak alt ekstremitelerde purpura (genelde ele gelen) veya peteşi.
2) Abdominal ağrı Fizik muayenede ya da öyküde akut başlangıçlı kolik tarzında yaygın abdominal ağrı varlığı. İntususepsiyon veya gastrointestinal kanama da olabilir.
3) Histopatoloji IgA depozitlerinin baskın olduğu tipik lökositoklastik vaskülit veya proliferatif glomerülonefrit.
4) Artrit veya artralji Eklemde şişlik veya hareket kısıtlılığı yapan, eklem ağrısının gözlemlendiği akut başlangıçlı artrit. Eklemde şişlik veya hareket kısıtlılığı olmaksızın akut başlangıçlı eklem ağrısı
5) Böbrek tutulumu - Proteinüri >0.3 gram/24 saat veya sabah spot idrar örneğinde idrar albümin/kreatinin oranının >30mmol/mg olması - Hematüri veya kırmızı kan hücre silindirleri 400x büyütmede >5 kırmızı kan hücresi görülmesi veya idrar sedimentinde veya ölçüm çubuğunda $\geq 2+$ kırmızı kan hücre silindirlerinin görülmesi

2.4. LABORATUVAR TETKİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME

Henoch Schönlein purpurasının tanısal bir laboratuvar tetkiki yoktur. Tam kan sayımında trombosit sayısı normal ya da artmış olabilir ancak trombositopeni olmadan purpura varlığı HSP'nin majör tanı kriteridir (11). Normokrom normositer anemi genellikle akut gastrointestinal sistem kanaması ile ilişkili olarak görülür. Akut faz göstergeleri sıklıkla normal ya da hafif yüksek olarak saptanır. Rutin biyokimyasal tetkikler genellikle normal olup ciddi düzeyde proteinüri varlığında nadiren hipoalbüminemi görülebilir (25). Otoantikörlerin ve romatoid faktör (RF) düzeyinin diğer hastalıkları dışlamak haricinde HSP için tanısal değeri yoktur (7).

Serum IgA düzeyi bazı hastalarda yüksek saptansa da tanısal ya da prognostik önemi yoktur (9). Bazı çalışmalar böbrek tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla yetersiz galaktozillenmiş IgA1 düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (81). Bu bulgu gelecekte nefrit gelişimini saptamak için yetersiz galaktozillenmiş IgA1 düzeyinin belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Kompleman sistem aktivasyonunun HSP patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) düzeyleri HSP hastalarında normal olarak bulunmuştur (82). Henoch Schönlein purpurasının akut döneminde otoimmüniteden sorumlu olduğu düşünülen ve interleokin 17 (IL-17) üreten T helper 17 (Th17) hücre düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (83). Yine endotelden sentezlenen von willebrand faktör (VWF) düzeyi, endotel hasarı nedeniyle HSP hastalarında artmaktadır (84).

Bütün HSP hastalarına tanı anında ve izlemleri süresince idrar tetkiki yapılmalıdır. Özellikle tanıdan itibaren ilk ay haftalık idrar analizi önerilmektedir. Altı aylık izlem süresinde idrar tetkikinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastalarda genellikle uzun dönemde de böbrek tutulumu gelişmemektedir (60). İdrar analizinde en sık saptanan bulgu izole mikroskopik hematüridir. Dipstick yöntemi ile protein ve kan tespit edilmiş olması nefrit için iyi bir tarama yöntemi olup protein saptanan hastalarda sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein düzeyi bakılması önerilmektedir (9).

Komplike olmayan kolik karın ağrısı HSP’de en sık görülen gastrointestinal bulgudur. Hastalarda saptanan en sık komplikasyon ise invajinasyon olup, şüphelenilen durumlarda abdominal görüntüleme yapılması önerilmektedir. Ultrasonografide bağırsak duvarında kalınlaşma, peritonda serbest sıvı veya invajinasyon saptanabilir. Mezenterik yağ dokusu ve bağırsakların oluşturduğu klasik hedef tahtası görünümü invajinasyon için tipik bulgudur (85). Batın grafisinde azalmış motiliteye bağlı dilate bağırsak ansları görülebilir. Uzman bir radyolog tarafından yapılan ultrasonografi invajinasyon için %100 tanısaldır (86).

Henoch Schönlein purpurasında santral sinir sistemi tutulumu nadirdir ve genellikle erişkin hastalarda görülmektedir. Ancak literatürde santral sinir sistemi tutulumu olan çocuk hastalara dair yayınlar da mevcuttur (87). Santral sinir sistemi tutulumu düşünülen vakalarda bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilmektedir. Görüntülemelerde özellikle parietookspital bölgede ödem, hemoraji ve infarkt alanları saptanabilir (88).

Skrotal semptomları bulunan hastalarda özellikle testis torsiyonunu ekarte etmek için mutlaka doppler USG ile görüntüleme yapılması önerilmektedir (89).

2.5. TEDAVİ

Henoch Schönlein purpurası çoğu zaman iyi seyirli ve tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Çocuk hastaların %94’ünde erişkin hastaların ise %89’unda kendiliğinden iyileşmektedir (13). Henoch Schönlein purpurasında böbrek tutulumu ya da ciddi organ tutulumu olmadığı sürece tedavi tamamen semptomatiktir. İyi beslenme, hidrasyon ve elektrolit dengesinin sağlanması gibi destekleyici yaklaşımlar, ağrı kontrolü için asetaminofen veya steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar ile semptomatik tedavi birçok vakada yeterlidir (14). Hastalar ve aileleri hastalığın doğal seyri ve semptomatik tedavinin yeterli olacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Ancak hastalar akut dönemde olası gastrointestinal, renal, pulmoner veya santral sinir sistemi tutulumu açısından sık aralıklarla izlenmelidir (90).

Henoch Schönlein purpurasında kortikosteroid kullanımını konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ronkainen ve arkadaşlarının 171 hasta ile yaptıkları çift kör

randomize çalışmada erken steroid tedavisinin karın ağrısını, invajinasyon ve cerrahi müdahale gereksimini azalttığı saptanmıştır (91). Erken steroid tedavisi ile ilgili olan yayınların birçoğu vaka raporları veya az hasta içeren yayınlar olması nedeniyle kanıt değerinin düşük olduğu düşünülmektedir. Ancak ciddi gastrointestinal sistem tutulumu, ağır cilt, böbrek ve testis tutulumu olan hastalarda steroid kullanımının faydalı olduğu bilinmektedir.

Steroid kullanımının HSP nefriti gelişimi ile ilişkisi konusunda da farklı yayınlar mevcuttur. Dudley ve arkadaşlarının 2013 yılında 352 hasta ile yaptıkları çift kör randomize çalışmada böbrek tutulumu olmayan ya da hafif böbrek tutulumu olan hastalarda 2 hafta süre ile prednizolon kullanımının tanı anından sonraki 12 aylık izlem süresince proteinüri riskini azaltmadığı gösterilmiştir (92). Ronkainen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise predizolon kullanımı renal bulgu gelişimini önlememekte ancak renal bulgu gelişen hastalarda plasebo alanlara göre klinik olarak iyileşme oranları daha yüksek olmaktadır (91). Mikroskobik hematüri, kısa süreli makroskopik hematüri ya da günde bir gramdan az düzeyde proteinüri saptanan hastalarda tedavi verilmesine gerek yoktur. İzlemede proteinüride ya da serum kreatinin düzeyinde artma olması halinde tedavi planlaması için böbrek biyopsisi önerilmektedir. Şiddetli böbrek tutulumu olan çocuklarda (>1 gr/gün proteinüri, nefrotik sendrom veya böbrek biyopsisinde kresentik glomerülonefrit) üç günlük yüksek doz metilprednizolon sonrasında, bir ay boyunca $30 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednizolon ve sonraki iki ay boyunca $30 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$ olacak şekilde tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (93).

Tedaviye rağmen nefrotik düzeyde proteinürinin devam etmesi ve böbrek biyopsisinde kresent oranının %50'nin üzerinde olması kötü prognoz ile ilişkilidir (94). Ağır HSP nefriti vakalarında prednizolon, siklofosamid, heparin/warfarin ve dipirimadol ile kombine tedavilerden fayda görülebileceği gösterilmiştir (95). Flynn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz kortikosteroid ve oral siklofosamid ile yapılan tedavi rejimlerinin güvenli ve nefrotik düzeyde proteinüriyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (96). Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metilprednizolon, ürokinaz ve siklofosamid kombine tedavisinin metilprednizolon ve ürokinaz kombine tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (97). Mikofenolat mofetil ve düşük doz prednizolon kombinasyon tedavisi de HSP nefritinde proteinüriyi

azaltma ve remisyonu sağlamada etkili bir seçenek olarak bulunmuştur (98). Siklosporin, kendisi de nefrotoksik bir ilaç olmasına rağmen, ağır proteinüri saptanan HSP hastalarında steroidlerle birlikte kombine olarak kullanılmaktadır (99).

Çocuklarda plazmaferez kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmamakla beraber hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, ağır kresentik glomerülonefrit ya da ağır GİS tutulumunda tedavide kullanılmaktadır. Etkinliği tartışmalı ve yan etkileri olmasına rağmen hastaların bir kısmında küratif olabilmektedir (100).

Henoch Schönlein purpurası nefriti nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişmesi halinde hemodiyaliz ya da periton diyalizi yapılmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme durumunda transplantasyon yapılsa da HSP nakledilen böbrekte de nüks edebilir. Meulders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre nakil sonrası 5 yıllık izlemde rekürrens oranı %35 ve bu nedenle greft kaybı %11 olarak bulunmuştur (101).

Ağır gastrointestinal kanama, serebral hemoraji ya da bülloz cilt lezyonları varlığında intravenöz immünglobulin (İVİG) kullanımından fayda görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur (102-104).

İnvajinasyon saptandığında baryum enema ile veya cerrahi olarak redüksiyon; obstrüksiyon, perforasyon ve nekroz varlığında kısmi rezeksiyon gerekebilir.

Hastalar genellikle ayaktan izlenmektedir. Oral alımın dehidratasyona yol açacak düzeyde yetersiz olması, şiddetli karın ağrısı ve GİS kanama bulguları, mental durum bozukluğu, günlük aktiviteyi etkileyen şiddetli eklem tutulumu, nefrotik sendrom veya hipertansiyon varlığı, kreatininde artış gibi böbrek yetmezliği bulguları olması halinde hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir.

2.6. PROGNOZ

Henoch Schönlein purpurası genellikle kendini sınırlayan ve semptomatik tedavi ile düzelen bir vaskülitir. Çocukların %95'inde hastalık ortalama 4 hafta içerisinde herhangi bir sekel bırakmadan tamamen düzelir (105).

Henoch Schönlein purpurasında relaps sık olarak görülmekle birlikte özellikle bu konuya odaklanan yayınlar az sayıdadır ve veriler genellikle uyumlu değildir (106). Bildirilen relaps sıklığı %2,7 ile %51,7 arasında değişmektedir. Çoğu vakada sadece cilt döküntüsü olarak görülmekte ve prognozu olumsuz etkilememektedir. Ancak ağır cilt döküntüsü olması durumunda gastrointestinal ve renal bulguların eşlik etme ihtimali artmaktadır (107, 108).

Calvo-Rio ve arkadaşlarının yaptıkları, 417 hastanın dahil edildiği çalışmada eklem yakınmaları, gastrointestinal tutulumu ve tanı anında enfeksiyon varlığı relaps ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada relaps olan hastaların tanı anında tam kan sayımında beyaz küre sayılarının daha düşük ve hemoglobin değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (106).

Gastrointestinal sistem bulguları erken dönemde, nefrit gelişimi ise uzun dönemde mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (109). Bağırsak perforasyonu, nekroz ve masif hemoraji nadir görülen ancak zamanında gerekli cerrahi müdahale yapılmadığı takdirde ölüme yol açabilecek ciddi komplikasyonlardır (10).

Böbrek tutulumu olan hastaların çoğunda prognoz iyi olsa da bir kısmında ciddi proteinüri veya son dönem böbrek hastalığına ilerleme görülebilir (18). Çocuk hastalarda nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hipertansiyon, başvuru anında böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olması kötü prognoz ile ilişkilidir (110). Narchi ve arkadaşlarının çalışmasına göre minimal idrar bulguları olan hastaların uzun dönem izleminde %1'inde son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır (67). Böbrek biyopisinde ISCKD sınıflamasına göre görülen kresent yüzdesi hastalığın şiddetini ve seyrini tahmin etmede yol göstericidir (111). Yirmi üç yıllık bir izlem çalışmasında hastaların %58'inde kresent oranının %50'den fazla olduğu ve bu hastalarda böbrek biyopsisinde kresent olmayan hastalara (%17) göre uzun dönem komplikasyonlarının daha fazla olduğu görülmüştür (112).

Ailesel Akdeniz ateşi olan çocuklarda Henoch Schönlein purpurası görülme sıklığının sağlıklı topluma göre arttığı bilinmektedir. Bu çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi kliniği sorgulanmalı ve erken tanı almaları sağlanarak tedavi başlanması önemlidir (105, 113).

2.7. AYIRICI TANI

Henoch Schönlein purpurasının majör tanı kriteri olan ele gelen purpura ve buna eşlik eden diğer klinik semptomlar varlığında tanı koymak genellikle kolay olsa da atipik prezentasyonu olan vakalarda ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır. Tüm klinik bulguların olası nedenleri sorgulanmalı ve tanıya gidilmelidir.

Purpura ayırıcı tanısında sepsis, immün trombositopenik purpura (ITP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), lösemi ve hemofili gibi koagülopatiler klinik olarak sorgulanmalı, laboratuvar bulguları ile tanı desteklenmelidir. Henoch Schönlein purpurasında trombosit sayısı mutlaka normal aralıklarda olmalıdır (7).

Akut infantil hemorajik ödem (Finkelstein Seildmayer Sendromu) 4-24 ay arasındaki infantlarda görülmektedir. Akut başlangıçlı ateş, yüzde kulaklarda ve ekstremitelerde 1- 5 santimetre genişliğinde purpurik lezyonlar ve ödem ile karakterize bir lökositoklastik vaskülitir. Böbrek tutulumu ve gastrointestinal semptomlar eşlik etmemektedir (114). Döküntülerin yerleşimi ve diğer sistem semptomlarının olmayışı ile HSP'den ayrılır. Ancak cilt biyopsisinde IgA depozitlerinin görülmesi nedeniyle HSP'den farklı bir antite olup olmadığı konusunda kesin kanıt bulunmamaktadır.

Hipersensitivite vaskülit, ürtikeryal vaskülit, miks kriyoglobülinemi de purpuraya yol açabilmektedir, şüphe durumunda cilt biyopsisi yapılması en uygun yaklaşımdır (115). Hipersensitivite vaskülit enfeksiyon, ilaç ya da başka bir tetikleyici tarafından küçük damarlarda meydana gelen inflamasyon ile oluşmaktadır. Çocuk hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş spesifik tanı kriterleri yoktur (8). Amerikan Romatoloji Akademisi'nin hipersensitivite vaskülit tanı kriterleri: hastanın tanı anında 16 yaşından büyük olması, palpable purpura, makülopapüller döküntü, arteriyol veya venül çevresinde nötrofil varlığını gösteren cilt biyopsisi ve döküntü meydana gelmeden önce kliniğe yol açabilecek herhangi bir ilaç kullanımıdır (116). Ateş, ürtiker, artralji, lenfadenopati, eritrosit çökme hızında artma ve kompleman düzeyinde azalma görülür. Düşük C3, C4 seviyesi ve cilt biyopsisinde damar duvarında IgA saptanmaması ile HSP'den ayrılır.

Miks bağ dokusu hastalığı ve dermatomiyozit de vasküler erüpsiyon ile seyredebilir. Ancak bu durumlarda kas tutulumu, kardiyopulmoner etkilenme ve

özefagial motilite bozuklukları sık görülmektedir. Aynı zamanda anti ribonükleer protein (anti-RNP) antikorları sıklıkla pozitifdir. Kas güçsüzlüğü dermatomiyozitin en sık görülen klinik tablosu olsa da çocukluk çağında sadece cilt tutulumu ile karşımıza çıkabilir. Ciltte eritematöz ve simetrik döküntü, dirseklerin ve dizlerin ekstansör yüzeyleri üzerinde atrofik değişiklikler görülebilir (18).

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APGN) de nadiren yaygın purpuraya yol açabilir ve aynı zamanda artralji, hematüri, ödem görülebilir. Henoch Schönlein purpurasından farklı olarak böbrek biyopsisinde, immünfloresans mikroskopide IgG ve C3'ün yaygın granüler birikimi mevcuttur (117).

Poliarteiritis nodosa, Wegener granüloatozisi, Churg-Strauss sendromu, kutanöz lökositoklastik vaskülit, esansiyel kriyoglobülinemik vaskülit küçük damar tutulumu ile seyreden diğer vaskülitlerdir. Sitoplazmik ANCA Wegener granüloatozisinde, perinükleer ANCA poliarteritis nodosada pozitifdir. Henoch Schönlein purpurasında çoğu zaman otoantikorlar negatif bulunur (7).

Sistemik lupus eritematozus (SLE), juvenil idiopatik artrit, romatizmal ateş gibi otoimmün hastalıklarda da döküntü ve eklem bulguları görülebilmektedir. Henoch Schönlein purpurasında anti-ds DNA, romatoid faktör, anti nükleer antikorlar (ANA) ve diğer otoantikorlar çoğu zaman negatiftir. Serum C3 düzeyi normal ve damar duvarında, mesangiumda IgA depolanması varlığında HSP, düşük serum C3 düzeyi, damar duvarında ve mesangiumda IgG ve C1q depolanması varlığında SLE düşünülmelidir.

Döküntü ortaya çıkmadan karın ağrısı, kanlı dışkılama gibi gastrointestinal sistem bulguları yanı sıra akut batın kliniği ile de HSP görülebilmektedir. Apandisit, invajinasyon, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, pankreatit gibi durumlardan şüphelenildiğinde görüntüleme yapılmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle oluşabilecek mortalite oranı %40'tan neredeyse sıfıra inmektedir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışma grubunu 2011-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'ne başvuran ve Henoch Schönlein purpurası tanısı alan, düzenli kontrollere gelen on sekiz yaş altı hastalar oluşturmuştur. Henoch Schönlein purpurası tanısında şüphe olan, tanı kriterlerini karşılamayan ve diğer vaskülit tanılarını alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Henoch Schönlein purpurası tanısı EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterlerine (Tablo 2) göre konulmuştur.

Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Her hasta için demografik bilgileri, hastalıkla ilgili klinik ve laboratuvar bulguları, genetik sonuçları, uygulanan tedavi bilgileri, böbrek biyopsi sonuçları ve rekürrens bilgilerinin yer aldığı bir form doldurulmuştur (Ek 1). Böbrek biyopsisi yapılan hastaların sonuçları Çocuklarda Böbrek Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (The International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC) sınıflandırma sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir (52). Ailevi Akdeniz ateşi tanısı pediatrik tanı kriterlerine göre konulmuştur (118). Beş ve üzerinde eklem tutulumu poliartrit, 5'ten daha az eklem tutulumu oligoartrit olarak değerlendirilmiştir (119).

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.01.2018, Sayı: 46004091-302.14.06-E6430).

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0 (SPSS 22.0) programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki kategorik değişken arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi uygulanmıştır. Testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

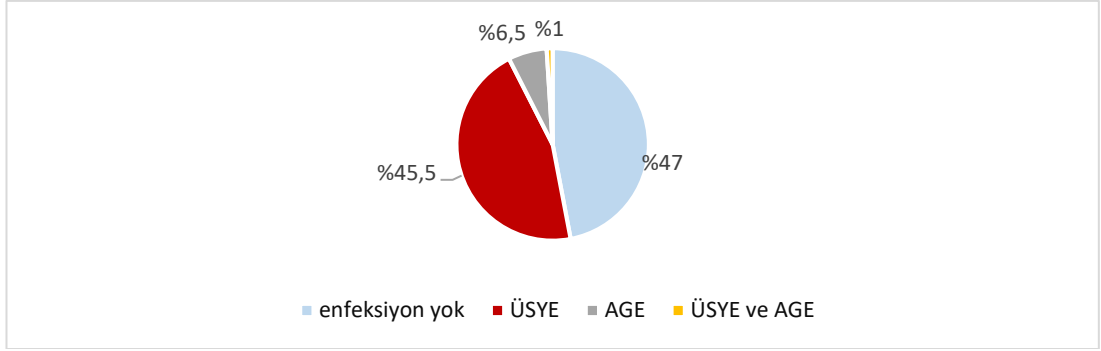
Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde HSP tanısı ile izlenen 200 hasta dahil edildi. Hastaların 88'i (%44) kız, 112'si (%54) erkekti. Erkek/kız oranı 1,27/1 olarak bulundu. Hastaların tanı esnasında yaş ortalaması $7,5\pm3,6$ yıl olarak saptandı. Yaş dağılımlarına bakıldığında 0-3 yaş arasında 9 (%4,5), 3-7 yaş arasında 93 (%46,5), 7-10 yaş arasında 63 (%31,5) ve 10 yaşından büyük 35 (%17,5) hasta olduğu görüldü. Ortalama izlem süresi $2,62\pm1,9$ yıl olarak bulundu.

Hastaların sıklıkla sonbahar (%33), ilkbahar (%27,5) ve kış mevsiminde (%24,5) tanı aldığı görüldü. Hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların tanı aldığı mevsime göre dağılımı

Mevsimler	n=200 (%)
Sonbahar	66 (33,0)
İlkbahar	55 (27,5)
Kış	49 (24,5)
Yaz	30 (15,0)

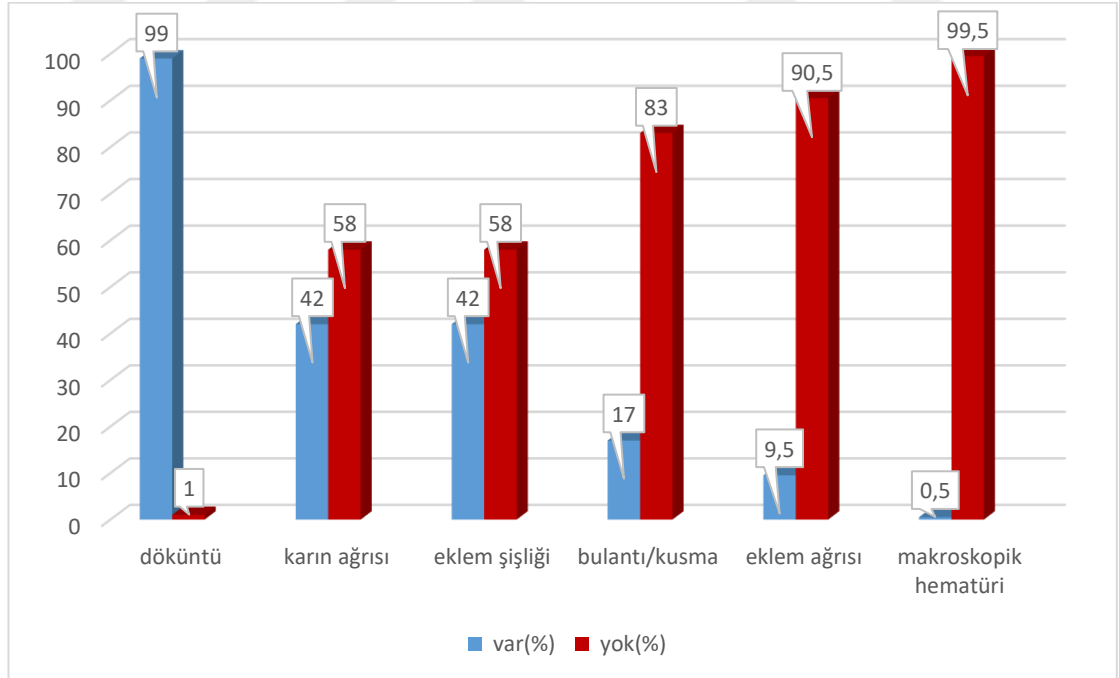
Tanı öncesinde 106 (%53) hastada enfeksiyon öyküsü mevcuttu; 91'inde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 13'ünde akut gastroenterit (AGE) öyküsü olduğu öğrenildi (Şekil 5).



Şekil 5. Tanı öncesi enfeksiyon öyküsü

(ÜS YE: üst solunum yolu enfeksiyonu, AGE: akut gastroenterit)

Hastaların başvuru yakınmaları Şekil 6’da gösterilmiştir. Başvuru anında hastaların 198’inde (%99) döküntü, 84’ünde (%42) karın ağrısı, 84’ünde (%42) eklem şişliği, 34’ünde (%17) bulantı/kusma, 19’unda (%9,5) eklem ağrısı mevcuttu. Elli hasta sadece döküntü yakınması ile başvurmuş ve izlemde HSP tanısı almıştı. Hastaların 177’sinde (%89,3) döküntü sadece alt ekstremitelerde sınırlı iken 21 (%10,6) hastada üst ekstremiteler ve gövde de dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın döküntü görüldü.



Şekil 6. Hastaların başvuru şikayetlerip

Başvuru anında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama lökosit sayısı $11150 \pm 4230/\text{mm}^3$ ($4690-40880/\text{mm}^3$) bulundu ve 20 (%10) hastada lökositoz saptandı. Ortalama hemoglobin değeri $11.96 \pm 1.1\text{g/dl}$; trombosit sayısı $372000 \pm 99170/\text{mm}^3$ bulundu. Kırk üç (%21,5) hastada trombositoz ($>450000/\text{mm}^3$) saptandı.

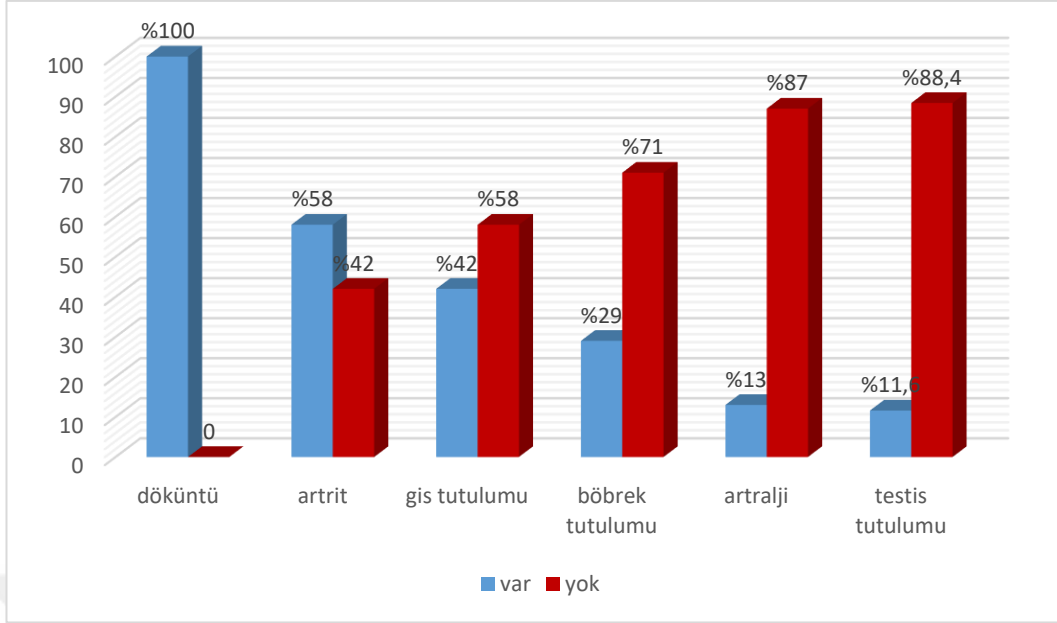
Ortalama eritrosit çökme hızı (EÇH) $26 \pm 19\text{mm/saat}$ bulundu. Hastaların 109'unda (%54,5) EÇH'nın yüksek olduğu görüldü. Ortalama CRP değeri $21,34 \pm 26\text{mg/L}$ olup, hastaların 143'ünde (%71,5) CRP yüksek saptandı.

Başvuru esnasında 36 (%18) hastada böbrek tutulumu saptandı. Bir hastada makroskopik hematüri, 16 (%44,4) hastada mikroskopik hematüri, 13 (%36,1) hastada yalnızca proteinüri ve 6 (%16,6) hastada hem proteinüri hem de hematüri olduğu görüldü. Proteinürisi olan 19 hastanın ortalama spot idrar protein/kreatinin oranı $1,54 \pm 1,86$ olarak bulundu. Sadece bir hastada başvuru kreatinin değerinin yüksek olduğu görüldü.

Araştırmada yer alan hastaların 143'ünde gaitada gizli kan tetkiki yapıldı, 28'inde (%19,5) pozitif olarak saptandı.

200 hastanın 26'sına (%13) cilt biyopsisi yapıldı. Tüm hastaların biyopsi örneklerinde ışık mikroskopisinde lökositoklastik vaskülit ile uyumlu görünüm saptandı. İmmünglobulin A depolanması biyopsi yapılan hastaların 12'sinde (%46,2) mevcuttu.

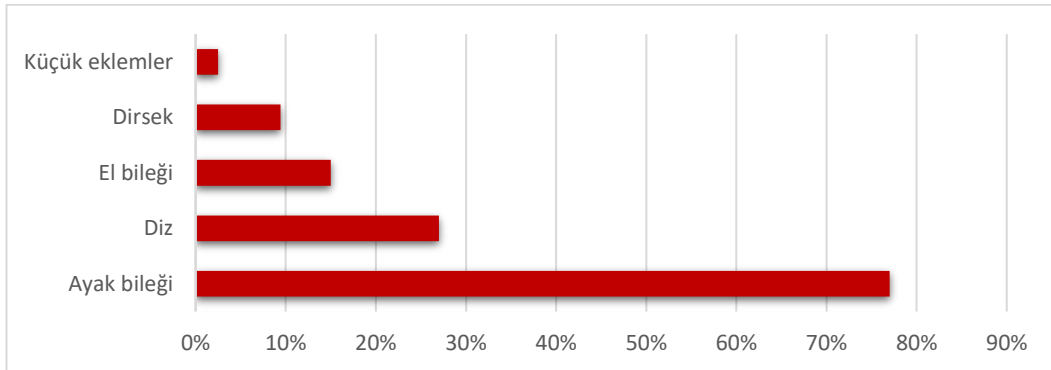
Hastalık seyri boyunca tüm hastalarda döküntü, 142'sinde (%71) eklem bulguları (116 artrit, 26 artralji), 84'ünde (%42) gastrointestinal sistem tutulumu, 58'inde (%29) böbrek tutulumu, erkek hastaların 13'ünde (%11,6) testis tutulumu görüldü. Hastaların tüm izlem süresince görülen klinik bulguları Şekil 7'de gösterilmiştir. Testis tutulumu olan 13 hastanın 6'sında (%46) tek taraflı, 5'inde (%38) çift taraflı tutulum mevcut olup, 2 hastada lokalizasyon belirtilmemiştir.



Şekil 7. İzlem süresince görülen klinik bulgular

(GİS: Gastrointestinal sistem)

Artrit gelişen hastalar değerlendirildiğinde 105 (%90) hastada oligoartiküler (29 hastada monoartrit), 11 hastada poliartiküler tutulum görüldü. Doksan (%77) hastada ayak bileği, 32 (%27) hastada diz, 18 (%15) hastada el bileği, 11 (%9,4) hastada dirsek eklemi ve 3 hastada küçük eklem tutulumu olduğu görüldü. Tutulan eklem yerlerinin dağılımı şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Etkilenen eklemlerin dağılımı

Gastrointestinal sistem tutulumu olan 84 hastanın hepsinde karın ağrısı, 31’inde (%36,9) kanlı gaita, 34’ünde (%44) bulantı/kusma mevcuttu. Gastrointestinal sistem yakınması olan hastaların 65’ine (%77) abdominal ultrasonografi yapıldı; 20 hastada (%30,7) bağırsak duvarında değişiklik (bağırsak duvar kalınlığında artış,

bağırsak segmentlerinde genişleme ve buna eşlik eden azalmış bağırsak hareketleri), 6 hastada (%9,2) invajinasyon görüldü. Gastrointestinal sistem tutulumu nedeniyle steroid tedavisi başlanan 28 hastanın 27'sinin ultrasonografisinde HSP ile uyumlu bulgular saptanırken yalnızca bir hastanın ultrasonografi bulguları normal olarak sonuçlandı. Hastaların USG sonuçları Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Abdominal ultrasonografi bulguları

n=65 (%)	
Normal	23 (35,3)
Bağırsak duvarı değişiklikleri	20 (30,7)
Reaktif lenfadenopati	10 (15,4)
İnvajinasyon	6 (9,2)
Diğer bulgular	6 (9,2)

Böbrek tutulumu olan 58 hastanın demografik verileri, klinik bulguları ve tutulum zamanı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Böbrek tutulumu olan hastaların demografik ve klinik verileri

n=58 (%) ortalama ± SD	
Yaş (yıl)	7,32 ± 3,18
Cinsiyet	
Erkek	29 (50)
Kız	29 (50)
Böbrek Tutulum Zamanı	
İlk 3 ay	50 (86,2)
3 ay – 1 yıl	3 (5,2)
> 1yıl	5 (8,6)
Renal Bulgu	
Proteinüri	22 (37,93)
Mikroskopik hematüri + proteinüri	18 (31,03)
Mikroskopik hematüri	17 (29,31)
Makroskopik hematüri + proteinüri	1 (1,72)
Nefrotik sendrom	9 (15,5)

Böbrek tutulumu olan 58 hastanın 13'üne nefrotik düzeyde proteinüri (ortalama $109,9 \pm 90,37$ mg/m²/saat), 4'üne nefritik düzeyde ve uzun süre sebat eden proteinüri (ortalama $32 \pm 6,46$ mg/m²/saat), 1'ine nefrotik düzeyde proteinüri ($91 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$) ve makroskopik hematüri olması nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı.

İzlemlerinin birinci yılından sonra renal bulguları ortaya çıkan 5 (%8,6) hastadan 4'ünde nefritik düzeyde proteinüri görüldü ve izlem süresince geriledi. Bir hastada ise devam eden proteinüri görülmesi nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı evre 2b böbrek tutulumu saptanan hasta steroid ve siklofosfamid tedavileri aldı.

Biyopsi sonuçlarının sınıflaması ISKDC'ye göre yapılmış (52) ve sonuçlar Tablo-6'da verilmiştir. Nefritik düzeyde proteinürisi olan 4 hastanın üçünde evre 1, birisinde evre 2 böbrek tutulumu olduğu görüldü.

Tablo 6. Biyopsi yapılan hastaların ISKDC sınıflandırması

Biyopsi Evreleri	n=18 (%)
Evre 1	7 (38,8)
Evre 2b	3 (16,6)
Evre 3a	6 (33,3)
Evre 3b	1 (5,5)
Evre 5b	1 (5,5)

Böbrek tutulumu ile cinsiyet, tanı zamanı, tanı yaşı, GİS yakınmaları, testis tutulumu, eklem bulguları arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi (Tablo-7). Hastalar tanı yaşına göre 3 gruba (0-36 ay, 37-72 ay, >73 ay) ayrıldı. Böbrek tutulumu olan hastalarda GİS yakınmalarının daha fazla olduğu saptandı ($p=0,04$).

Tablo 7. Böbrek tutulumu ile mevsim, cinsiyet, yaş ve başvuru yakınmalarının ilişkisi

Böbrek tutulumu			
	Var n= 58 (%)	Yok n=142 (%)	p
Mevsim			
İlkbahar	16 (27,7)	39 (27,5)	0,98
Yaz	9 (15,5)	21 (14,7)	
Sonbahar	18 (31,0)	48 (33,9)	
Kış	15 (25,8)	34 (23,9)	
Cinsiyet			
Erkek	29 (50,0)	83 (58,4)	0,17
Kadın	29 (50,0)	59 (41,6)	
Yaş			
0-36 ay	3 (5,2)	6 (4,2)	0,85
37-72 ay	17 (29,3)	47 (33)	
73 ay ve üzeri	38 (65,5)	89 (62,6)	
Gastrointestinal sistem yakınmaları			
Var	31 (53,4)	53 (37,4)	0,04
Yok	27 (46,6)	89 (62,6)	
Artrit			
Var	21 (36,2)	63 (44,3)	0,29
Yok	37 (63,8)	79 (55,7)	
Artralji			
Var	2 (3,4)	17 (11,9)	0,47
Yok	56 (96,6)	125 (88,1)	
Testis tutulumu			
Var	5 (8,6)	8 (5,6)	0,3
Yok	53 (91,4)	134 (93,7)	

Gastrointestinal sistem semptomları detaylı olarak incelendiğinde bulantı/kusma yakınması ve karın ağrısı olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık

olduğu ($p<0.05$), kanlı gaita yakınması ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Böbrek tutulumu ile GİS yakınmalarının ilişkisi

Böbrek tutulumu			
	Var n= 58 (%)	Yok n=142 (%)	p
Bulantı/Kusma			
Var	17 (29,3)	17 (11,9)	0,003
Yok	41 (70,7)	125 (88,1)	
Karın ağrısı			
Var	31 (53,4)	53 (37,4)	0,04
Yok	27 (46,6)	89 (62,6)	
Kanlı gaita			
Var	3 (5,2)	3 (2,1)	0,25
Yok	55 (94,8)	139 (97,8)	

(GİS: Gastrointestinal sistem)

İzlemde hastaların 10’unda (%5) relaps görüldü. Relaps olan hastaların 5’inde tanıdan sonraki ilk 3 ay içerisinde, diğer 5 hastada ise 3 ay ile 3 yıl arasında hastalık tekrarladı. Hastalık tekrarı sırasında 8 hastada döküntü saptandı. Bir hastada iki defa gastrointestinal sistem relapsı görüldü. Bir diğer hastada ise tanıdan 1,5 yıl sonra gastrointestinal sistem, 3,5 yıl sonra gastrointestinal sistem ve testis, 4 yıl sonra da gastrointestinal sistem tutulumu olmak üzere 3 defa relaps görüldü. Hastaların relaps durumu ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların aldığı tedaviler değerlendirildiğinde 104 hastada (%52) steroid dışı antiinflamatuvar ilaç, 84 hastada (%42) steroid, 8 hastada (%4) diğer immünsüpresif ilaçların kullanıldığı saptandı.

Steroid kullanılan hastaların 51’inin (%60,7) erkek (yaş ortalaması $7,93 \pm 3,18$ yıl) ve 33’ünün (%39,3) kız (yaş ortalaması $7,82 \pm 3,72$ yıl) olduğu görüldü. Hastaların steroid kullanım rejimlerine bakıldığında 28’inin (%33) sadece ağızdan steroid

tedavisi aldığı; 56 (%67) hastada ise intravenöz metilprednizolon tedavisi sonrası ağızdan tedaviye devam edildiği belirlendi.

Hastalarda steroid kullanma nedenleri Tablo-9’da gösterilmiştir. Hastaların 63’ü (%75,1) GİS, 18’i (%21,5) ağır cilt, 18’i (%21,5) böbrek ve 13’ü (%15,5) testis tutulumu nedeniyle steroid kullandı.

Tablo 9. Hastalarda steroid kullanma nedenleri

n=84 (%)	
GİS tutulumu	40 (47,6)
Ağır cilt tutulumu	7 (8,3)
Böbrek tutulumu	6 (7,1)
Testis tutulumu	7 (8,3)
GİS + Ağır cilt tutulumu	8 (9,6)
GİS + Böbrek tutulumu	7 (8,3)
GİS + Böbrek + Testis tutulumu	2 (2,4)
GİS + Testis tutulumu	4 (4,8)
GİS + Ağır cilt + Böbrek tutulumu	2 (2,4)
Ağır cilt + Böbrek tutulumu	1 (1,2)

(GİS: Gastrointestinal sistem)

İmmüsupresif tedavi alan hastalarda kullanılan ilaçlar ve hastaların klinik bilgileri Tablo-10’da gösterilmiştir. Bir hasta HSP tanısı sonrasında ülseratif kolit tanısı almış ve bu nedenle metotreksat tedavisi kullanmıştır.

Tablo 10. Hastalarda immünsüpresif kullanımı ve nedenleri

	Tedavi	Tutulum yeri	Böbrek biyopsi evresi
Hasta 1	Siklofosfamid	Böbrek	3a
Hasta 2	Siklofosfamid	Böbrek	3a
Hasta 3	Siklofosfamid	Böbrek	2b
Hasta 4	Siklosporin Mikofenolat mofetil	Ağır cilt	-
Hasta 5	Siklofosfamid Azotiyopürin Mikofenolat mofetil	Böbrek	5b
Hasta 6	Azotiyopürin	Böbrek	1
Hasta 7	Siklofosfamid	Gastrointestinal	1
Hasta 8	Siklofosfamid	Böbrek + Gastrointestinal	3b

Böbrek biyopsileri evre 1 ve evre 2 olan toplam 10 hastanın 7'sinin steroid tedavisi ile remisyona girdiği saptandı. Bu hastalarda ortalama steroid tedavi süresinin $9,64 \pm 6,87$ ay olduğu görüldü. Evre 1 böbrek tutulumu olan bir hastada GİS relapsı olması nedeniyle siklofosfamid tedavisi kullanıldı. Evre 1 böbrek tutulumu olan diğer bir hastada ise dış merkezde başlanan azotiyopürin tedavisi 1 ay içerisinde kesildi. Evre 2b böbrek tutulumu olan bir hastada steroid tedavisi ile remisyona girmediği için siklofosfamid kullanıldı. Evre 3 böbrek tutulumu olan 7 hastada ortalama $7,71 \pm 2,62$ ay süre ile steroid tedavisi kullanıldı, bu hastaların üçünde ek olarak 3-15 ay süre ile siklofosfamid tedavisi kullanıldı. Hastaların birisinde böbrek biyopsisi 3 defa tekrarlandı; sırasıyla evre 2, 4 ve 5b olarak raporlandı. Bu hastada siklofosfamid, azotiyopürin, mikofenolat mofetil tedavileri kullanıldı. Halen steroid ve mikofenolat mofetil tedavilerine devam etmekte ve kronik böbrek hastalığı (KBH) sürecinde (Glomerüler filtrasyon hızı 33 ml/dk/m^2) izlenmektedir. Evre 5b böbrek tutulumu ve KBH olarak izlenen hasta dışında tüm hastaların immünsüpresif tedavileri kesildi ve hastalar remisyonda kabul edildi.

İzlem süresince 200 hastanın 11'i (%5,5) AAA tanısı aldı. Tanı alan tüm hastalara kolşisin tedavisi başlandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde HSP öncesi AAA tanısı bulunmamaktaydı. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 11 hastanın 3'ünün (%27) ailesinde AAA tanılı başka bir birey varken, AAA tanısı almamış olan 189 hastadan 8'inin (%4,2) ailesinde AAA öyküsü mevcuttu.

Böbrek tutulumu olan hastaların AAA ile ilişkisi incelendi. Böbrek tutulumu olan ve izlemi süresince AAA tanısı alan 6 hasta (%10,3) olduğu görüldü. Henoch Schönlein purpurasının böbrek tutulumu ve AAA arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Araştırmaya dahil edilen 200 hastanın 66'sında (%33) MEFV gen analizi yapıldı. Bu hastaların 36'sında (%54,5) mutasyon saptanmadı. Otuz (%45,4) hastada en az bir, 7 (%10,5) hastada en az iki mutasyon saptandı. Hastalarda saptanan genetik değişiklikler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. MEFV gen analizi sonuçları

	n=66 (%)
Mutasyon yok	36 (54,5)
M694V / -	13 (19,6)
E148Q / -	10 (15,1)
M680I / E148Q	1 (1,5)
M694V / E148Q	1 (1,5)
M694V / M680I	1 (1,5)
E148Q / V726A	1 (1,5)
D102D / G138G / A165A	1 (1,5)
M694V / V726A	1 (1,5)
M694V/ M694V	1 (1,5)

5. TARTIŞMA

Henoch Schönlein purpurası ele gelen purpura, eklem bulguları, gastrointestinal yakınmalar ve renal tutulum ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir (1). Yıllık insidansı 12,9-20,4/100.000 olarak bildirilmekte ve genellikle 3-15 yaş aralığındaki çocuklarda görülmektedir (2, 3). Erkek çocuklar kız çocuklarına göre daha fazla etkilenmektedir (1.8:1) (4, 5).

Bu çalışmada HSP tanısı ile izlenen 200 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tanı yaşının ortalama $7,5 \pm 3,6$ yıl olduğu, en sık 3-10 yaş aralığında (%78) tanı aldıkları görüldü. Hastaların %54'ü erkek, %44'ü kızdı. Erkek/kız oranı 1,27:1 olarak bulundu. Yurtdışında yapılan çalışmalarda HSP'nin ortalama görülme yaşı 6,1-6,6 yıl olarak gösterilmiş (5, 120), genellikle erkek hasta oranının kızlardan daha fazla olduğu saptanmıştır (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HSP tanılı 267 hasta incelenmiş, ortalama tanı yaşı $7.5 \pm 3,2$ yıl, erkek/kız oranı 1,07:1 olarak bulunmuştur (121). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından literatürle benzer bulunmuştur.

Literatürde HSP'nin en sık kış, sonbahar ve ilkbahar mevsiminde görüldüğünü belirten farklı yayınlar mevcuttur. Tüm bu çalışmalarda en sık görülen mevsim farklılık gösterse de, hepsinde hastalığın en az yaz aylarında görüldüğü belirtilmektedir. Hwang ve arkadaşlarının (20) çalışmasında hastalığın en sık ilkbahar (%31), Kalman ve arkadaşlarının (122) çalışmasında en sık sonbahar (%46,6), Lee ve arkadaşlarının (123) çalışmasında da en sık kış (%33,3) mevsiminde görüldüğü belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %33'ü sonbahar, %27,5'i ilkbahar, %24,5'i kış ve %15'i yaz mevsiminde HSP tanısı almıştır ve çalışmamızda da literatürle benzer şekilde Henoch Schönlein purpurasının yaz aylarında daha az görüldüğü saptanmıştır.

Henoch Schönlein purpurasının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber çoğu vakada HSP kliniğinin enfeksiyonlarla, özellikle de üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklendiği düşünülmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların %53'ünde tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü olduğu görülmüştür. Çakır ve arkadaşlarının (124) çalışmasında ilginç olarak sadece %14 hastada HSP kliğini

öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Chen ve arkadaşlarının (120) 120 HSP hastasını içeren çalışmasında hastaların %61'inde HSP kliniği öncesinde enfeksiyon, %27'sinde besin alerjisi açısından şüpheli gıda alımı, 3 hastada ise aşılama (1 hastada KKK, 1 hastada Hepatit-B) öyküsü olduğu gösterilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının (5) araştırmasında enfeksiyon (%51) başta olmak üzere hastaların %69'unda tetikleyici bir faktör saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aşı, besin alerjisi gibi diğer tetikleyici faktörler saptanmamıştır.

Genel bir değerlendirme yapıldığında hastalarımızın klasik HSP yakınmaları ile başvurduğu, %99'unda ana tanı kriteri olan döküntünün başvuru sırasında bulunduğu ve bizim tanı koymamızı kolaylaştırdığı görüldü. Bunun yanı sıra hastaların %42'sinde karın ağrısı, %42'sinde eklem şişliği, %17'sinde bulantı/kusma ve %9,5'inde eklem ağrısı yakınması vardı. Hastaların %25'i izole döküntü ile başvurmuş ve izlemde HSP tanısı almıştır. Chen ve arkadaşlarının (120) HSP tanılı 120 hastayı içeren çalışmasında hastaların en sık döküntü (%88) ile başvurduğu, bunu karın ağrısı (%21) ve eklem ağrısının (%11) izlediği hastaların %12'sinde başvuru esnasında döküntüsünün olmadığı belirtilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının (5) 1998-2002 yılları arasında izlediği 150 hastanın başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde bizden farklı olarak, %74 döküntü, %15 artrit, %12 karın ağrısı olduğu görülmüştür. Yine Calvino ve arkadaşlarının (58) çalışmasında hastaların %31'inde döküntünün başvuru yakınması olmadığı, sıklıkla eklem şişliği veya karın ağrısı şikayeti ile hastalığın başladığı ve döküntünün ilk başvurudan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda başvuruda döküntü olmadığı durumlarda Henoch Schönlein purpurasına tanı koymanın zorlaştığı ve bu durumun tanı gecikmesine yol açabileceği vurgulanmıştır.

Henoch Schönlein purpurasının tanısal laboratuvar tetkiki yoktur. Bizim çalışmamızda hastaların %10'unda lökositoz, %21,5'inde trombositoz, %54'ünde EÇH yüksekliği, %71,5'inde CRP yüksekliği saptandı. Ülkemizde yapılan araştırmalarda %13-58 oranında lökositoz, %5-36 oranında trombositoz tespit edilmiştir (124, 125). Calvino ve arkadaşlarının (58) çalışmasında 78 HSP hastasının %52'sinde lökositoz saptanmış olup, trombosit sayısı hastaların çoğunda normal olarak bulunmuştur. Trapani ve arkadaşlarının (5) araştırmasında en fazla görülen laboratuvar anormalliği EÇH yüksekliği (%57) olarak saptanmıştır. Yine aynı

çalışmada hastaların %21'inde lökositöz tespit edilmiştir (5). Literatürde HSP hastalarında yüksek oranlarda lökositöz görüldüğünü belirten yayınlar mevcut olup bu yayınlarda lökosit değeri için yaşa göre değerlendirmenin yapılmadığı, bir çok çalışmada $>10.000/\text{mm}^3$ değerinin üst sınır olarak alındığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda yaşa göre lökosit üst sınır değerleri kullanıldığı için, literatürden farklı olarak lökositöz oranı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan hastaların yarıdan fazlasında akut faz göstergeleri yüksek olsa da EÇH ortalama $26,01 \pm 19,1 \text{ mm/saat}$, CRP ortalama $21,34 \pm 26 \text{ mg/L}$ olarak bulunmuştur. Bu değerleri ılımlı yükseklik olarak yorumlamak mümkündür. Sonuç olarak HSP hastalarında akut faz göstergelerinde hafif yükseklik olabileceği gibi laboratuvar bulguları tamamen normal de saptanabilmektedir.

Çalışmamızda oldukça az sayıda hastaya ($n=26$) cilt biyopsisi yapılmıştır. Henoch Schönlein purpurası tanısı için pozitif biyopsi bulguları zorunlu kriter değildir. Tanının kesinleştirilememesi ya da hastalığın prezentasyonunun atipik olması halinde cilt biyopsisi önerilmektedir. Tüm hastalarımızın cilt biyopsilerinde lökositoklastik vaskülit saptanmış, 12 hastada immünglobulin A depolanması olduğu görülmüştür. Cilt biyopsilerinin 24-48 saatten daha eski lezyonlardan alınmış olması, lezyonun tam ortasından alınan örneklerde proteolitik enzimlerin varlığı, uygun tekniklerde boyanmaması immünglobulin A depozitlerinin görülmemesine yol açabilmektedir. Bu nedenlerle cilt biyopsisi yapılan hastalarımızın bir kısmında immünglobulin A depolanmasının saptanamadığını düşündürmüştür.

Henoch Schönlein purpurasının klasik döküntüsü özellikle alt ekstremit ve gluteal bölgede görülen purpuradır. Hastalarımızın hepsinde döküntü mevcut olup bunların %90'ında döküntü alt ekstremit yerleşimli iken, %10'unda üst ekstremit ve gövde de dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın döküntü mevcuttu. Literatürde bir çok çalışmada daha fazla oranda üst ekstremit ve gövdede döküntü olduğu bildirilmektedir. Örneğin Dönmez ve arkadaşlarının (126) çalışmasında hastaların %69'unda alt ekstremitde, %31'inde tüm vücutta yaygın döküntü olduğu, Calvino ve arkadaşlarının (58) çalışmasında %55 oranında alt ekstremitde sınırlı, %36 oranında tüm vücutta yaygın döküntü görüldüğü belirtilmiştir. Chen ve arkadaşlarının (120) çalışmasında hastaların %51'inde sadece alt ekstremitde, %35'inde üst ve alt

ekstremitelerde, %5'inde alt ekstremitte ve gövdede, %4,'ünde alt ekstremitte ve yüzde döküntü saptanmıştır.

Artrit ya da artralji cilt tutulumundan sonra ikinci sıklıkta görülen klinik tablodur. Çalışmamızda hastaların %52'sinde tanı anında eklem yakınmaları (84'ünde eklem şişliği, 19'unda eklem ağrısı) bulunurken, izlemde bu oran %71'e (116 artrit, 26 artralji) yükselmiştir. Sonuçta her üç hastanın ikisinde eklem yakınması olduğu görülmüştür. En sık oligoartiküler (%90) tutulum görülürken; özellikle ayak bileği (%77) ve diz (%27) eklemlerinin etkilendiği, daha az oranda el bileği (%15) ve dirsek (%9,4) eklemlerinin etkilendiği saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının (55) HSP tanılı ve eklem yakınması olan 71 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %83'ünde eklemlerde şişlik ve %13'ünde eklem ağrısı saptanmıştır. En sık diz ve ayak bileği eklemlerinin tutulduğu belirtilmiştir. Karadağ ve arkadaşlarının (121) çalışmasında 267 hastanın %59'unda artralji, %58'inde artrit görülmüştür. Çakır ve arkadaşlarının (124) çalışmasında hastaların 41'inde artrit (%35) 32'sinde (%28) artralji olmak üzere 73 hastada eklem yakınmaları görülmüştür. Artrit olan hastaların çoğunda ayak bilekleri ve diz eklemleri tutulmuş olup, üst ekstremitte tutulumu daha az görülmüştür. Hastalarımızda eklem tutulumu sıklığı ve özellikleri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Henoch Schönlein purpurası hastalarında erken dönemde morbidite ve mortalitenin belirleyicisi gastrointestinal sistem tutulumudur. Yemek sonrası artan, yaygın karakterde, zaman zaman bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı en sık görülen klinik tablodur. Çalışmamızda hastaların %42'sinde gastrointestinal sistem tutulumu, hepsinde karın ağrısı, %37'sinde kanlı gaita, %44'ünde bulantı kusma yakınması saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem tutulumunun %55-72 olduğu, hastaların neredeyse tamamında karın ağrısı görüldüğü belirtilmektedir (124, 126). Gastrointestinal sistem tutulumu İspanya'da yapılan bir çalışmada %71 (58), Kore'de %75 (123), Japonya'da %71 (127) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumu gerek ülkemizde gerek yurt dışında yapılan çalışmalara göre daha az oranda saptanmıştır. Hiçbir hastamızda masif gastrointestinal sistem kanaması görülmezken; hastaların yaklaşık %16'sında kanlı dışkılama, gaitada gizli kan tetkiki yapılan 143 hastanın %20'sinde de pozitiflik saptanmıştır. Literatürde de gastrointestinal kanamanın %18-31 oranında olduğu ve masif gastrointestinal kanamanın daha az hastada görüldüğü belirtilmektedir (5, 58).

İnvajinasyon ise Henoch Schönlein purpurasının en önemli gastrointestinal sistem komplikasyonlarından birisidir. Ultrasonografi özellikle invajinasyon, bağırsak perforasyonu gibi komplikasyonları saptamada önemli bir yere sahiptir. Bağırsak duvar kalınlığında artış, segmentlerde genişleme ve buna eşlik eden azalmış bağırsak hareketleri ile intraperitoneal sıvı birikimi ultrasonografide görülebilen diğer bulgulardır. Klinik olarak perforasyondan şüphelenilmediği sürece batın grafisi önerilmemektedir (128). Gastrointestinal sistem yakınması olan 84 hastanın 65'ine abdominal USG yapılmış; %35,3'ünde normal ultrasonografik bulgular, %30,7'sinde bağırsak duvar değişiklikleri, %9,2'sinde invajinasyon (toplam hasta popülasyonunun %3'ü) saptanmıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada GİS tutulumu olan hastaların %42'sinde abdominal USG yapılmış olup, %1,2 oranında invajinasyon olduğu görülmüştür (19). Chang ve arkadaşlarının (59) yaptığı 261 vakayı içeren çalışmada 35 hastada abdominal ultrasonografi yapıldığı; 15 hastanın sonucunun normal olarak bulunduğu ve hastalardan birinde invajinasyon, bir diğerinde ise bağırsak perforasyonu saptandığı belirtilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının (5) çalışmasında 150 hastanın 27'sinde (%18) gastrointestinal kanama ve bu hastalardan birisinde ultrasonografide invajinasyon tespit edilmiştir. Literatürden farklı olarak gastrointestinal sistem tutulumu bizde daha az görülmekle beraber daha çok hastada radyolojik görüntülemeye başvurulduğu, bunların üçte birinde görüntüleme normal olarak sonuçlansa da invajinasyon gibi komplikasyonların daha sık saptandığı görülmüştür. Hafif gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastalarda klinik izlem yeterli olsa da ciddi karın ağrısı, kanlı dışkılama gibi şikayetleri olan hastalarda öncelikle ultrasonografi gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine başvurmak hastaların erken tanı almasını sağlamaktadır.

Araştırmaya dahil edilen 112 erkek hastanın 13'ünde (%11,6) testis tutulumu görülmüştür. Testis tutulumu olan hastaların hepsi steroid tedavisi almıştır. Literatürde HSP hastalarında testis tutulumunu %2-38 arasında farklı oranlarda veren yayınlar mevcuttur (129, 130). Buscatti ve arkadaşlarının (131) çalışmasında HSP tanılı 150 hastanın 28'inde (%19) testis tutulumu görülmüş ve bu hastalarda steroid kullanımı da yüksek saptanmıştır. Trapani ve arkadaşlarının (5) çalışmasında 95 erkek hastanın 20'sinde (%21) testis tutulumu olduğu görülmüştür. Henoch Schönlein purpurasında solunum ve santral sinir sistemi tutulumu nadir olarak görülmektedir. Liu ve

arkadaşlarının (70) çalışmasında 426 hastanın %11'inde santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. Bu oranın oldukça yüksek olduğu fakat çoğu hastada baş ağrısı, davranış değişikliği gibi özgül olmayan bulguların görüldüğü; sadece 3 hastada nöbet ve 1 hastada hemipleji geliştiği belirtilmiştir. Literatüre baktığımızda solunum sistemi tutulumu olan hastaların büyük bir kısmını erişkin yaş grubundaki hastalar oluşturmaktadır (132). Çocuk yaş grubunda pulmoner tutulum nadir olarak görülmekte ve yayınlar vaka raporlarından oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda akciğer tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu olan hasta bulunmamaktadır.

Henoch Schönlein purpurasında %20-80 oranında böbrek tutulumu bildirilmektedir. Literatüre baktığımızda HSP yayınlarında en çok farklılığın böbrek tutulumu konusunda olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hastaların %29'unda böbrek tutulumu görülmüştür. Böbrek tutulumu olan hastaların %38'inde izole proteinüri görülmüş, bunu sırasıyla proteinüri ve hematüri birlikteliği (%31), mikroskopik hematüri (%27,6) izlemiştir. Sadece bir hastada makroskopik hematüri ve proteinüri saptanmıştır. Chen ve arkadaşlarının (120) çalışmasında böbrek tutulumu %54 olarak belirtilmiş, en sık proteinüri (%27) ve mikroskopik hematüri (%23) görülmüş olup, hastaların sadece %4'ünde makroskopik hematüri tespit edilmiştir. Jauhola ve arkadaşlarının (60) 223 hastanın verilerini değerlendirildiği retrospektif çalışmada 102 hastada (%46) böbrek tutulumu saptanmıştır; en sık hematüri ve proteinüri (%56) görülmüş olup, hastaların %20'sinde nefrotik düzeyde proteinüri, %1'inde nefritik-nefrotik sendrom tespit edilmiştir. Henoch Schönlein purpurası, IgA nefropatisi ile benzerlik gösterse de IgA nefropatisi genellikle tekrarlayan makroskopik hematüri atakları ile prezente olurken HSP'de makroskopik hematüri oldukça az görülmektedir. Çalışmamızda böbrek tutulumu hastaların %86'sında ilk 3 ay içerisinde saptanmıştır. İzlemlerinin birinci yılından sonra renal bulguları ortaya çıkan 5 (%8,6) hastadan sadece birisinde sebat eden nefritik düzeyde proteinüri nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmış, evre 2b böbrek tutulumu saptanarak tedavi verilmiştir. Jauhola ve arkadaşlarının (60) çalışmasında böbrek tutulumu ortalama on dördüncü günde meydana gelmiştir. Çakır ve arkadaşlarının (124) çalışmasında ise böbrek tutulumu 36 hastada (%31) görülmüş olup hastaların hepsinde renal klinik tanıdan itibaren ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkmıştır. Literatüre baktığımızda hastaların büyük bir kısmında böbrek tutulumu tanıdan sonraki üç ay içerisinde ortaya çıksa da

uzun dönem izlemde de renal bulgular görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların uzun süreli takip edilmesi böbrek tutulumu olanların erken dönemde tanı almasına olanak sağlamaktadır.

Böbrek tutulumu olan 58 hastanın 13'ünde nefrotik düzeyde proteinüri, 4'ünde nefritik düzeyde ve uzun süre sebat eden proteinüri, 1'inde nefrotik düzeyde proteinüri ve makroskopik hematüri olması nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmış, sonuçlar ISKDC'ye göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %55,4'ünde evre 1 ve 2, %38,8'inde evre 3 ile uyumlu biyopsi sonuçları elde edilmiş, bir hasta evre 5b böbrek tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Nefritik düzeyde ve sebat eden proteinüri nedeniyle biyopsi yapılan 4 hastanın üçünde evre 1, birinde evre 2b tutulum olduğu görülmüştür. Feng ve arkadaşlarının (133) 137 hastayı kapsayan çalışmasında HSP tanılı nefrotik/non-nefrotik proteinürisi olan hastaların biyopsi sonuçları değerlendirilmiş, ISKDC sınıflamasına göre hastaların 35'inde evre 1, 36'sında evre 2, 48'inde evre 3a, 11'inde 3b ve 6'sında evre 4 böbrek tutulumu olduğu görülmüştür. Evre 3a en yaygın tutulum olarak saptanmıştır. Kumar ve arkadaşlarının (134) çalışmasında 45 hastanın 14'ünde (%31) böbrek tutulumu görülmüş ve bu hastaların 8'ine böbrek biyopsisi yapılmıştır. Üç hastada evre 3, 2 hastada evre 2 ve evre 4, 1 hastada evre 5 tutulum saptanmıştır. Söylemezoğlu ve arkadaşlarının (135) çalışmasında 16 farklı merkezin HSP tanılı 443 hastasının verileri değerlendirilmiştir. Bu hastaların 179'una (%40) böbrek biyopsisi yapıldığı hastaların %44'ünde evre 2, %36'sında evre 3 böbrek tutulumu olduğu görülmüştür. Halling ve arkadaşlarının (112) çalışmasında HSP nefriti tanılı 40 hastanın biyopsi sonuçları değerlendirilmiş; %47'sinde evre 3, %20'sinde evre 2 böbrek tutulumu olduğu, hastaların yalnızca %5'inde evre 5 böbrek tutulumu olduğu saptanmıştır. Literatürde HSP olgularında yapılan biyopsi sonuçlarının büyük bir kısmının evre 1-3 ile uyumlu geldiği, bizim verilerimizde de benzer sonuçlar olduğu görülmektedir.

Çalışmamız süresince sadece bir hastada (%0,5) makroskopik hematüri görülmüş; böbrek biyopsi sonuçları sırası ile evre 2, evre 4 ve 5 ile uyumlu bulunmuş ve sadece bu hastamızda kronik böbrek hastalığı gelişmiştir. Söylemezoğlu ve arkadaşlarının (135) çalışmasında %1,1 oranında kronik böbrek hastalığı saptanmış ve bu hastaların hepsinde başvuru esnasında nefrotik düzeyde proteinüri olduğu belirtilmiştir. Böbrek biyopsisi bulgularının hastanın kliniği ile ilişkisi olup

olmadığına dair farklı fikirler bulunmaktadır. Feng ve arkadaşları (133) nefritik düzeyde proteinürisi olan hastalarda evre 1 böbrek tutulumunu daha sık saptamışlardır. Söylemezoğlu ve arkadaşları (135) ise yalnızca nefrotik veya nefritik sendrom ile başvuran çocuklarda değil aynı zamanda izole hematüri veya hafif proteinüri ile başvuran çocuklarda da ciddi histopatolojik değişikliklerin meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir (135). Benzer şekilde Halling ve arkadaşlarının (112) çalışmasında ciddi morfolojik değişikliklerin sadece nefrotik proteinürlü hastalarda değil, aynı zamanda hafif proteinürisi olanlarda da meydana geldiği belirtilmiştir. Henoch Schönlein purpurası iyi seyirli bir hastalık olup uzun dönem morbidite ve mortalitesinin esas belirleyicisi böbrek tutulumudur. Bu nedenle mikroskopik hematüri veya hafif proteinüri ile başvuran hastaların takip edilmesi, özellikle sebat eden proteinürisi olan hastalarda biyopsi yapılması önerilmektedir.

Çalışmamızda böbrek tutulumu ile ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde başvuru anında gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Gastrointestinal sistem şikayetleri incelendiğinde karın ağrısı ve bulantı/kusma yakınması olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık görüldüğü, kanlı gaita ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, hastalığın ortaya çıkış zamanı ve diğer klinik bulgular ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Chan ve arkadaşlarının (69) böbrek tutulumu risk faktörlerini değerlendirmek amacı ile yaptıkları metaanalizde erkek cinsiyet, ciddi gastrointestinal semptomların varlığı, lökositoz, trombositoz, tekrarlayan purpura atakları, C3 yüksekliği ve ASO düşüklüğü böbrek tutulumu için risk faktörü olarak bulunmuştur. Jahuola ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastalığın 8 yaşından sonra başlaması, karın ağrısı ve döküntülerin tekrar etmesi böbrek tutulumu açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir (60). Dolayısıyla bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda böbrek tutulumu açısından daha dikkatli izlem yapılması önerilmektedir.

Henonch Schönlein purpurası çoğu zaman iyi seyirli ve tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı kendiliğinden iyileşmekte ve semptomatik tedavi yeterli olmaktadır (13). Çalışmamızda yer alan 200 hastanın 104'ünün (%52) tedavisinde steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Toplam 84 hastada (%42) steroid kullanılmış ve hastaların büyük bir kısmı birden fazla endikasyon ile

steroid tedavisi almıştır. En sık GİS tutulumu (%32,5) nedeniyle steroid kullanılmış olup bunu sırasıyla ağır cilt (%9,5), böbrek (%9) ve testis (%6,5) tutulumu izlemektedir. Karadağ ve arkadaşlarının (121) çalışmasında 267 HSP hastasının %35'inde metil prednizolon kullanılmış; %8'inde ciddi GİS ve böbrek tutulumu olması nedeniyle pulse metil prednizolon tedavisi verilmiştir. Shim ve arkadaşlarının (19) çalışmasında Kore'de HSP tanısı alan hastalarda steroid kullanımının %57 oranında olduğu, artrit, nefrit ve invajinasyon şüphesi durumlarında bu oranın arttığı belirtilmektedir. Her ne kadar genel kanı HSP tedavisinin çoğu zaman semptomatik olduğu yönünde olsa da steroid tedavisi hastaların 1/3-1/2'sinde kullanılmakta, çoğu zaman GİS, ağır cilt ve testis tutulumu nedeniyle kısa süre uygulanmaktadır. Çalışmamızda yer alan hastalardan %9'unda böbrek tutulumu nedeniyle daha uzun süreli steroid kullanımı gerekmiştir.

Henoch Schönlein purpurasında steroid dışı immünsüpresif ilaçlar oldukça nadir kullanılmaktadır. Steroid tedavisi ile düzelmeyen ağır böbrek ve ağır GİS tutulumunda ya da santral sinir sistemi veya pulmoner tutulum gibi nadir durumlarda gerekmektedir. Bizim çalışmamızda 200 hastanın 8'inde (%4) diğer immünsüpresif ilaçlar kullanılmıştır. Beş hastada ağır böbrek, 1 hastada ağır cilt, 1 hastada gastrointestinal sistem, 1 hastada hem gastrointestinal sistem hem de böbrek tutulumu olması nedeniyle bu ilaçlar kullanılmıştır. Ağır cilt tutulumu nedeniyle bir hastada siklosporin ve mikofenolat mofetil, evre 1 böbrek tutulumu olan bir hastada iki defa GİS relapsı nedeniyle, evre 2b böbrek tutulumu olan bir hastada ve evre 3 böbrek tutulumu olan üç hastada steroid tedavisi ile remisyona girmemeleri nedeniyle siklofosfamid kullanılmıştır. Evre 5b böbrek tutulumu ve KBH olarak izlenen hasta dışında tüm hastaların immünsüpresif tedavileri kesilmiş ve hastalar remisyonda kabul edilmiştir. Henoch Schönlein purpurasında diğer immünsüpresif ilaçların kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Genellikle vaka sunumları ya da vaka serileri şeklinde yayınlar mevcuttur. Ağır böbrek tutulumunda Flynn ve arkadaşları (96) siklofosfamid, Schinzel ve arkadaşları (136) azotiyopürin ve siklosporin, Fenoglio ve arkadaşları (137) da ritüksimab tedavileri ile hastaların kliniklerinde iyileşme sağladıklarını belirtmişlerdir. Fotis ve arkadaşları (138) çalışmalarında böbrek tutulumu olmayan ancak kronik HSP döküntüleri olan 6 vakada kortikosteroid kullanımına rağmen devam eden döküntülerin azotiyopürin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini

belirtmişlerdir. Ağır gastrointestinal sistem tutulumunda özellikle steroid tedavisi ile semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda siklofosamid, İVİG, plazmaferez tedavileri kullanılmaktadır. Başaran ve arkadaşları (139) steroid, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar ve İVİG tedavisine yanıtızsız ağır GİS tutulumu olan 7 hastada plazmaferez ile kanamayı kontrol altına aldıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ağır GİS tutulumu olan 2 hastada siklofosamid tedavisi uygulanmış ve oldukça etkin bulunmuştur.

Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinde baktığımızda; MEFV geni, pirin adı verilen bir proteini kodlamakta, bu protein doğal immün sistemin inflamatuvar yollarında rol almakta ve inflamasyon sürecini baskılamaktadır. Mutasyona uğramış pirin, AAA hastalarında ve MEFV mutasyonu taşıyan bireylerde inflamasyonu artırarak juvenil idiyopatik artrit, Henoch Schönlein purpurası gibi hastalıkların gelişimine katkı sağlamaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP sıklığının arttığı ve MEFV genindeki mutasyonların HSP gelişimi için risk oluşturduğu bilinmektedir. Araştırmaya dahil edilen hastaların 66'sında (%33) MEFV gen analizi yapılmış olup, 30 (%45,4) hastada en az bir, 7 hastada en az iki mutasyon saptanmıştır. En sık saptanan mutasyonlar M694V/- (%19,6) ve E148Q/- (%15,1)' dur. Yedi hastada homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Gershoni-Baruch (46) ve arkadaşlarının çalışmasında AAA kliniği olmayan HSP hastalarının %9'unun homozigot ya da birleşik heterozigot, %17'sinin de heterozigot MEFV mutasyonu taşıdığı belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 80 HSP hastasının %34'ünde MEFV geninde en az bir mutasyon olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada MEFV geninde mutasyon taşıyan hastaların taşımayanlara göre HSP tanı yaşının daha küçük olduğu, artrit ve ödemin daha sık eşlik ettiği ve eritrosit çökme hızı ve C-reaktif protein değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Çakıcı ve arkadaşları (140) çalışmalarında 1120 HSP hastasının 238'inde (%21) MEFV gen değişiklikleri saptamıştır. Bu hastaların 178'inin heterozigot, 40'ının homozigot, 20'sinin bileşik heterozigot mutasyon taşıdığı görülmüştür. Aynı çalışmada MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda artrit, karın ağrısı, testis tutulumu, relaps ve akut faz göstergelerinde yüksekliğin daha sık olduğu belirlenmiştir (140). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde %20 oranında MEFV geninde mutasyon bulunduğu, bu mutasyonların yarısından fazlasının E148Q olduğu belirtilmiştir (141). Ailevi

Akdeniz ateşi tanılı Türk hastalara baktığımızda en sık saptanan mutasyonun M694V olduğu görülmekte ve bu mutasyonun sağlıklı popülasyonda nadiren görüldüğü bilinmektedir (15). Çakıcı ve arkadaşlarının (140) çalışmasında MEFV mutasyon sıklığı sağlıklı popülasyon ile benzer bulunmakla beraber %53 oranı ile en sık M694V mutasyonu saptanmış, E148Q mutasyonu hastaların %18'inde tespit edilmiştir. Çalışmamızda genetik analiz yapılan 66 hastanın %25'inde M694V mutasyonu, %19 hastada E148Q mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 200 hastanın 11'i (%5.5) izlem sırasında AAA tanısı alarak kolşisin tedavisi başlanmıştır. Hastalarımız arasında HSP tanısı öncesinde AAA ile izlenmekte olan çocuk bulunmamaktadır. Tüm bu veriler HSP hastalarının ailevi Akdeniz ateşi kliniği ve aile öyküsü açısından sorgulanması gerektiğini ve gerekli durumlarda MEFV gen analizi yapılmasını destekler niteliktedir.

Henoch Schönlein purpurasının patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında rol almakta, bu da hastalığın klinik yansımalarının farklı olmasına yol açmaktadır. Çalışmamızdaki bir takım bulguların literatürle uyumlu, bazılarının ise literatürden farklı olduğu görülmüştür. Bu klinik farklılığa genetik ve çevresel faktörlerin yol açtığı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Henoch Schönlein purpurası tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde izlenen 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalama $7,5 \pm 3,6$ yıl olup, %78'i 3-10 yaş aralığında tanı almıştır. Erkeklerde biraz daha fazla görülmekle birlikte hastalık yaz mevsiminde daha az ortaya çıkmaktadır. Yarıdan fazla hastada enfeksiyonla özellikle de ÜSVE ile HSP'nin tetiklenebileceği belirlenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı, hastalığın tanı zamanı, HSP'yi tetikleyebilecek muhtemel risk faktörleri açısından tespit ettiğimiz sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Başvuru esnasında hastaların %98'inde HSP'nin ana tanı kriteri olan döküntü şikayetinin olduğu ve yarıya yakın hastada eklem ve GİS yakınmalarının görüldüğü saptanmıştır. Fakat nadiren hastaların döküntü olmadan diğer yakınmalarla başvurabileceği, izlem sırasında döküntünün ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Henoch Schönlein purpurasında tanısız bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Hastaların %10-20'sinde lökositoz, trombositoz görülürken; yaklaşık yarısında akut faz göstergelerinde yükseklik saptanmıştır. Bu hastalarda akut faz göstergelerinin tamamen normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

Gastrointestinal sistem tutulumu erken dönemde prognozu etkileyen en önemli faktördür. Sıklıkla karın ağrısı, bulantı/kusma ve kanlı dışkılama ile kendini göstermektedir. İnvajinasyon gibi komplikasyonlar daha nadir görülmektedir. Şüphe duyulan hastaların ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeleri hastanın kliniğinin daha komplike hale gelmeden tanı almasına yardımcı olacaktır.

Henoch Schönlein purpurasının uzun dönem morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktör böbrek tutulumudur. Hastaların yaklaşık %30'unda böbrek tutulumu görülmekte; %9'unda böbrek biyopsisi yapılması gerekmektedir. Böbrek bulguları sıklıkla ilk 3 ayda ortaya çıksa da nadiren daha geç dönemde de görülebilmektedir. Bu nedenle hastalar erken dönemde daha sık olmakla beraber uzun süre bu açıdan izlenmelidir.

Başlangıçta gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu hastalar renal etkilenme açısından daha yakın takip edilmelidir.

Henoch Schönlein purpurası her ne kadar kendi kendini sınırlayan iyi huylu bir vaskülit olsa da, hastaların önemli bir kısmında tedavide bir takım ilaçlar kullanılmaktadır. Hastaların yarısında tedavide steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmış, yaklaşık %40'ında steroid tedavisi uygulanmıştır. Steroidler özellikle GİS, testis, ağır cilt ve renal tutulumda etkin bir tedavi yöntemidir. Az sayıda hastada steroid dışı immünsüpresif ilaçlar kullanılmıştır. Steroid tedavisinin yetersiz kaldığı ağır GİS ve böbrek tutulumunda siklofosamid tedavisi etkin bulunmuştur ve ikinci basamak tedavide kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Henoch Schönlein purpurası oldukça iyi prognoza sahip bir hastalıktır. Hastaların sadece %0,5'inde kronik böbrek hastalığı saptanmıştır. Düzenli takip, erken tanı ve etkin tedavi ile kronik böbrek hastalığı gelişimi engellenebilmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP daha sık görülmektedir. Bu nedenle HSP hastalarında AAA kliniği ve aile öyküsü dikkatle sorgulanmalı, gerekli durumlarda genetik analiz yapılmalıdır. Bu sayede hastaların erken dönemde AAA tanısı alması ve kolşisin tedavisi başlanması sağlanmalıdır.

7. ÖZET

Henoch Schönlein purpurası (HSP); cilt ve eklem bulguları, gastrointestinal yakınmalar ve renal tutulum ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bazı genetik ve çevresel faktörlerin özellikle enfeksiyonların hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı HSP hastalarının demografik, klinik, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, böbrek tutulumu sıklığı ve şiddetinin belirlenmesi, hastalığın ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkisi, hastalık tedavi ve progresyonunun değerlendirilmesidir.

Çalışmaya HSP tanısı ile izlenen 200 (88 kız, 112 erkek, ortalama yaş $7,5 \pm 3,6$ yıl) hasta dahil edildi. Hastaların %53'ünde HSP tanısı öncesinde enfeksiyon öyküsü olduğu ve hastalığın yazın daha az görüldüğü saptandı.

Hastalık seyri boyunca tüm hastalarda döküntü, 142'sinde (%71) eklem bulguları (116 artrit, 26 artralji), 84'ünde (%42) karın ağrısı, 58'inde (%29) böbrek tutulumu, 13'ünde (%11,6) testis tutulumu görüldü.

Hastaların %10'unda lökositoz, %21,5'inde trombositoz, %54,5'inde EÇH ve %71,5'inde CRP yüksekliği saptandı.

Hastaların %42'sinde GİS tutulumu görüldü; hepsinde karın ağrısı, %37'sinde kanlı gaita, %44'ünde bulantı kusma yakınması vardı. Gastrointestinal sistem tutulumu olan 84 hastanın 65'inde ultrasonografi yapıldı, 6 hastada invajinasyon saptandı.

Böbrek tutulumu hastaların %29'unda görüldü; %38'inde izole proteinüri, %31'inde proteinüri ve hematüri birlikteliği, %27,6'sında mikroskopik hematüri, sadece bir hastada makroskopik hematüri ve proteinüri saptandı. Bir hastada izlemde kronik böbrek hastalığı gelişti.

Böbrek tutulumu olan 58 hastanın 18'ine böbrek biyopsisi yapıldı. Sonuçlar ISKDC'ye göre sınıflandırıldığında hastaların %55,4'ünde evre 1 ve 2, %38,8'inde evre 3, bir hasta evre 5b böbrek tutulumu olduğu görüldü.

Böbrek tutulumu ile ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde başvuru anında gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık görüldüğü, yaş, cinsiyet, hastalığın ortaya çıkış zamanı ve diğer klinik bulgular ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmadığı saptandı.

Çalışmamızda yer alan 200 hastanın %52'sinin tedavisinde steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, %42'sinde steroid kullanıldı. En sık GİS tutulumu (%32,5) nedeniyle steroid kullanıldığı, bunu sırasıyla ağır cilt (%9,5), böbrek (%9) ve testis (%6,5) tutulumunun izlediği görüldü. Hastaların sadece %4'ünde steroid dışı immünsüpresif tedavilerin kullanıldığı saptandı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların 66'sında (%33) MEFV gen analizi yapıldı, 30 (%45,4) hastada en az bir, 7 hastada en az iki mutasyon saptandı. Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 11'i HSP nedeniyle izlemleri sırasında AAA tanısı aldı.

Sonuç olarak HSP çocuklarda oldukça iyi prognoza sahip bir vaskülitir. Tedavi seçimi ve prognozu belirleyen GİS ve böbrek tutulumu hastaların yaklaşık %30-40'ında görülmektedir. Renal etkilenme genellikle hafif düzeyde olmakta, kronik böbrek yetmezliği oldukça nadir görülmektedir. Hastaların halen önemli bir kısmı steroid tedavisine ihtiyaç duymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Henoch Schönlein purpurası, çocuk, klinik bulgular, tedavi

8. SUMMARY

Henoch Schönlein purpura (HSP) is the most common vasculitis of childhood, characterized by skin and joint findings, gastrointestinal complaints and renal involvement. The pathogenesis is not really understood; however, genetic and environmental factors, especially infections, are thought to be responsible for the development of the disease.

The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical and laboratory findings of HSP patients; the frequency and severity of renal involvement, the relationship with familial Mediterranean fever, and to investigate treatment strategies and prognosis of the disease.

A total of 200 patients (112 male, 88 female; mean age: 7.5 ± 3.6 years) were included. It was found that 53% of the patients had a history of infection prior to the diagnosis of HSP and the disease was less commonly seen in the summer season.

During the course of the disease purpura was observed in all patients, joint involvement was seen in 142 (71%; 116 arthritis, 26 arthralgia), abdominal pain in 84 (42%), renal involvement in 58 (29%), testicular involvement in 13 (11.6 %) patients.

Leucocytosis was seen in 10% and thrombocytosis 23% of the patients. Increased ESR and CRP levels were found 54,5% and 71.5% of the patients, respectively.

Gastrointestinal system involvement was seen in 42% of the patients; all patients had abdominal pain, 37% had bloody stools and 44% had nausea and vomiting. Ultrasonography was performed in 65 of 84 patients with gastrointestinal involvement and invagination was detected in 6 patients.

Renal involvement occurred in 29% of the patients; isolated proteinuria was found in 38%, proteinuria and hematuria in 31%, microscopic hematuria in 27.6%, macroscopic hematuria and proteinuria in only one patient.

Renal biopsy was performed in 18 of the 58 patients. According to ISKDC classification 55.4% of the patients had stage 1 and 2, 38.8% had stage 3 and one

patient had stage 5b renal involvement. One patient developed chronic kidney disease during the follow-up.

Renal involvement was more frequently detected in patients with gastrointestinal complaints. However, sex, age, disease onset time, joint and testicular findings were not found to be significantly related with renal involvement.

Non steroidal anti inflammatory drugs were used in 52% and steroids were commenced 42% of the patients. Steroids were used most frequently due to GIS involvement (32.5%), followed by severe skin (9.5%), kidney (9%) and testicular (6.5%) involvement.

Mediterranean Fever gene mutation analysis was performed in 66 (33%) patients and 30 (45.4%) had at least one and 7 had least two pathogenic mutations. During follow-up 11 (5.5%) patients had the diagnosis of familial Mediterranean fever.

In conclusion; HSP had a favorable prognosis in children. Gastrointestinal and renal involvement which had a distinctive role in treatment choice and prognosis, were detected in 30-40% of the patients. Renal involvement seemed to be mild in majority of the patients and chronic kidney disease was seen rarely. A significant proportion of patients still needed steroid therapy during the course of disease

Key Words: Henoch Schonlein purpura, child, clinical findings, treatment

9. KAYNAKÇA

1. Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65 (1):1-11.
2. Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013;25 (2):171-8.
3. Janet MM, Gardner-Medwin PD, Carole Cummins, Taunton R Southwood. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *THE LANCET*. 2002;360 (9341):1197-202.
4. Yang Y-H, Hung C-F, Hsu C-R, Wang L-C, Chuang Y-H, Lin Y-T, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology*. 2005;44 (5):618-22.
5. Trapani S, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005;35 (3):143-53.
6. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13 (5):1271-8.
7. Kliegman RM. Henoch Schönlein Purpura. *Nelson Textbook of Paediatrics*, Elsevier; 2016. vol:1 1216-8 p.
8. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65 (7):936-41.
9. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013;49 (12):995-1003.

10. Menon P, Singh S, Ahuja N, Winter TA. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schoenlein purpura. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58 (1):42-5.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69 (5):798-806.
12. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima journal of medical science*. 2013;59 (1):15-26.
13. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40 (5):859-64.
14. Dillon M. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25 (1 Suppl 44):S66-8.
15. Özçakar ZB, Yalcinkaya F, Çakar N, Acar B, Kasapcopur O, Ügüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of rheumatology*. 2008;35 (12):2427-9.
16. Rook A. William Heberden's Cases of Anaphylactoid Purpura. *Archives of disease in childhood*. 1958;33 (169): 271.
17. Osler W. The visceral lesions of purpura and allied conditions. *British medical journal*. 1914;1 (2775):517.
18. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-schönlein purpura. *International journal of dermatology*. 2009;48 (11):1157-65.
19. Shim JO, Han K, Park S, Kim G-H, Ko JS, Chung J-Y. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2018;33 (25).

20. Hwang HH, Lim IS, Choi B-S, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch–Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine*. 2018;97 (36).
21. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1948;17 (2):95-122.
22. Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37 (12):2587-94.
23. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatric Nephrology*. 2011;26 (5):795-8.
24. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, et al. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42 (1):60.
25. Wedderburn, Leukocytoclastic Vasculitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology* chapter 33 452-61p.
26. Soylu A, Kavukçu S. Çocuklarda Henoch Schönlein Purpurası: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2004;14 (2):71-81.
27. Davin J-C, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10 (10):563.
28. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2006;208 (2):270-82.
29. Coppo R, Basolo B, Piccoli G, Mazzucco G, Bulzomi M, Roccatello D, et al. IgA1 and IgA2 immune complexes in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Clinical and experimental immunology*. 1984;57 (3):583.

30. Tarelli E, Smith AC, Hendry BM, Challacombe SJ, Pouria S. Human serum IgA1 is substituted with up to six O-glycans as shown by matrix assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. *Carbohydrate Research*. 2004;339 (13):2329-35.
31. Field MC, Dwek RA, Edge CJ, Rademacher TW. O-linked oligosaccharides from human serum immunoglobulin A1. Portland Press Limited; 1989.
32. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Vu HL, Novak L, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118 (2):629-39.
33. Topaloğlu R. Yurdakök Pediatri. Yurdakök M, editor. Ankara Güneş Tıp Çatı Kitapları; 2017.
34. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1998;13 (4):930-4.
35. Hetland CE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schönlein purpura: a literature review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97 (8-9):1160-6.
36. Palit A, Inamadar AC. Childhood cutaneous vasculitis: a comprehensive appraisal. *Indian journal of dermatology*. 2009;54 (2):110.
37. Jen HY, Chuang YH, Lin SC, Chiang BL, Yang YH. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22 (8):862-8.
38. Chang H, Zhang Q-Y, Lin Y, Cheng N, Zhang S-Q. Correlation of TLR2 and TLR4 expressions in peripheral blood mononuclear cells to Th1-and Th2-type immune responses in children with henoch-schönlein purpura. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8 (8):13532-9.
39. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakkaloğlu SA, Buyan N, et al. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura: increased and decreased frequencies. *Clinical Rheumatology*. 2008;27 (1):5-10.

40. Amoroso A, Danek G, Vatta S, Crovella S, Berrino M, Guarrera S, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. Italian Group of Renal Immunopathology. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. 1998;13 (12):3184-8.
41. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, et al. Henoch-Schönlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis exhibit different HLA-DRB1 associations. The Journal of Rheumatology. 2002;29 (5):945-7.
42. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, et al. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. The Journal of Rheumatology. 2002;29 (5):948-9.
43. Amoli MM, Matthey DL, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Thomson W, Hajeer AH, et al. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura. The Journal of Rheumatology. 2001;28 (5):1014-8.
44. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. The Journal of Rheumatology. 2002;29 (7):1404-7.
45. Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ACE gene in Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatric Nephrology. 2000;14 (3):218-20.
46. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. The Journal of Pediatrics. 2003;143 (5):658-61.
47. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis & Rheumatism. 1990;33 (8):1114-21.

48. Giangiacomo J, Tsai CC. Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura. *American Journal of Diseases of Children*.1977;131 (9):981-3.
49. Murgu A, Mihaila D, Cozma L, Chiforeanu AM. Indications and limitations of histopathological skin investigation of Henoch-Schonlein purpura in children. *Rom J Morphology and Embryology*. 2012;53 (3 Suppl):769-73.
50. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10 (12):2637-44.
51. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatric Rheumatology*. 2019;17 (1):10.
52. Counahan R, Winterborn M, White R, Heaton J, Meadow S, Bluett N, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *British Medical Journal*. 1977;2 (6078):11-4.
53. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2002;16 (3):411-25.
54. Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Ün B. Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2009;51 (5):429.
55. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement: Analysis of 71 cases. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14 (1):20.
56. Choong C, Beasley S. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 1998;34 (5):405-9.
57. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of Henoch-Schönlein purpura in children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2015;18 (1):39-47.
58. Calvino MC, Llorca J, García-porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern

- Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine*. 2001;80 (5):279-90.
59. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: review of 261 patients. *Acta Paediatrica*. 2004;93 (11): 1427-31.
60. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95 (11):871-6.
61. Choong C, Kimble R, Pease P, Beasley S. Colo-colic intussusception in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Surgery International*. 1998;14 (3):173-4.
62. Saulsbury FT. Henoch-schönlein purpura. *Current Opinion in Rheumatology*. 2001;13 (1):35-40.
63. Meadow S, Glasgow E, White R, Moncrieff M, Cameron J, Ogg C. Schönlein—henoch nephritis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1972;41 (3):241-60.
64. Chen J-Y, Mao J-H. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World Journal of Pediatrics*. 2015;11 (1):29-34.
65. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet*. 1992;339 (8788):280-2.
66. Davin J-C, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney international*. 2001;59 (3):823-34.
67. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90 (9):916-20.

68. Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SC, Campos LM, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clinical Rheumatology*. 2018;37 (5):1319-24.
69. Chan H, Tang Y-L, Lv X-H, Zhang G-F, Wang M, Yang H-P, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood henoch-schönlein purpura: a meta-analysis. *Plos One*. 2016;11 (11):e0167346.
70. Liu A, Zhang H. Detection of antiphospholipid antibody in children with Henoch-Schönlein purpura and central nervous system involvement. *Pediatric Neurology*. 2012;47 (3):167-70.
71. Sokol DK, McIntyre J, Short R, Gutt J, Wagenknecht D, Biller J, et al. Henoch-Schönlein purpura and stroke: Antiphosphatidyl-ethanolamine antibody in CSF and serum. *Neurology*. 2000;55 (9):1379-81.
72. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in IgA vasculitis with an atypical presentation. *Internal Medicine*. 2018;57 (1):81-4.
73. Paller AS, Kelly K, Sethi R. Pulmonary Hemorrhage: An Often Fatal Complication of Henoch-Schoenlein Purpura. *Pediatric Dermatology*. 1997;14 (4):299-302.
74. Chaussain M, de Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, et al. Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura. *The Journal of Pediatrics*. 1992;121 (1):12-6.
75. Søreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Schönlein purpura. *Journal of pediatric surgery*. 2005;40 (8):1243-7.
76. Diana A, Gaze H, Laubscher B, De Meuron G, Tschantz P. A case of pediatric Henoch-Schönlein purpura and thrombosis of spermatic veins. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000;35 (12):1843.
77. Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schönlein purpura: incidence and sonography. *Pediatric Radiology*. 2000;30 (2):125-8.

78. Cimaz R, Boccazzi A, Milone V, Careddu P. Pericarditis as a presenting feature of Henoch-Schönlein purpura. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000;18 (6):785.
79. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;35 (2):319-22.
80. Abdel-Hadi O, Greenstone M, Hartley R, Kidner P. Myocardial infarction-a rare complication in Henoch-Schönlein purpura. *Postgraduate Medical Journal*. 1981;57 (668):390-2.
81. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Nephrology*. 2007;22 (12):2067-72.
82. Lin Q, Min Y, Li Y, Zhu Y, Song X, Xu Q, et al. Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia. *Pediatric Nephrology*. 2012;27 (5):801-6.
83. Chen O, Zhu X-B, Ren H, Wang Y-B, Sun R. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *International immunopharmacology*. 2013;16 (1):67-71.
84. Ateş E, Bakkaloğlu A, Saatci U, Söylemezoğlu O. von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;70 (1):40-3.
85. Reginelli A, Genovese EA, Cappabianca S, Iacobellis F, Berritto D, Fonio P, et al. Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations. *Critical Ultrasound Journal*. 2013;5 (1):S7.
86. Williams H. Imaging and intussusception. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2008;93 (1):30-6.
87. Bakkaloğlu SA, Ekim M, Tümer N, Deda G, Erden İ, Erdem T. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15 (2):246-8.

88. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch–Schönlein purpura. *Handbook of Clinical Neurology*. 120: Elsevier; 2014. p. 1101-11.
89. Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Gonka J, Walzter W, Khan SA. Urological manifestations of Henoch-Schonlein purpura: a review. *Current Urology*. 2014;8 (2):66-73.
90. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schonlein purpura: a review article. *Southern Medical Journal-Birmingham Alabama* 2007;100 (8):821.
91. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics*. 2006;149 (2):241-7.
92. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98 (10):756-63.
93. Davin J-C. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6 (3):679-89.
94. Uddin GM, Begum A. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children: A Review. *Bangladesh Journal of Child Health*. 2014;38 (1):24-31.
95. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 1998;12 (3):244-8.
96. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of Henoch-Schönlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *American Journal of Nephrology*. 2001;21 (2):128-33.

97. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19 (4):858-64.
98. Lu Z, Song J, Mao J, Xia Y, Wang C. Evaluation of Mycophenolate Mofetil and Low-Dose Steroid Combined Therapy in Moderately Severe Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017;23:2333-39
99. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Kim PK, Lee JS, et al. Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2005;20 (8):1093-7.
100. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2004;19 (8):920-3.
101. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns J-P, Squifflet J-P. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation*. 1994;58 (11):1179-86.
102. Cherqaoui B, Chausset A, Stephan J-L, Merlin E. Intravenous immunoglobulins for severe gastrointestinal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura: a French retrospective study. *Archives de Pédiatrie*. 2016;23 (6):584-90.
103. Wen Y-K, Yang Y, Chang C-C. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatric Nephrology*. 2005;20 (2):223-5.
104. Mauro A, Mauro S, Rega R, Martemucci L, Sottile R. Successful treatment of hemorrhagic bullous Henoch-Schonlein purpura with intravenous immunoglobulins. *Pediatric dermatology*. 2019;36 (1):e34-e6.
105. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch Schönlein purpurası Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2002;37 (3).

106. Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura: analysis of 417 patients from a single center. *Medicine*. 2016;95 (28).
107. Byun J-W, Song H-J, Kim L, Shin J-H, Choi G-s. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura. *The American Journal of Dermatopathology*. 2012;34 (2):139-44.
108. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schönlein purpura in children. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2007;13 (1):25-8.
109. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2002;360 (9334):666-70.
110. Rostoker G. Schoenlein-Henoch Purpura in children and adults. *BioDrugs*. 2001;15 (2):99-138.
111. Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2015;30 (2):245-52.
112. Halling SFE, Söderberg MP, Berg UB. Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatric Nephrology*. 2005;20 (1):46-51.
113. Xiong S, Xiong Y, Huang Q, Wang J, Zhang X. The association between MEFV gene polymorphisms and Henoch–Schönlein purpura, and additional SNP–SNP interactions in Chinese Han children. *Rheumatology international*. 2017;37 (3):455-60.
114. Bethany R. Rohr MIFM, MD; Christen Mowad, MD. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: Guide to Prevent Misdiagnosis. *Cutis*. 2018;Vol.102 No. 5 359-62
115. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *The American Journal of Dermatopathology*. 2006;28 (6):486-506.

116. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33 (8):1108-13.
117. Rawla P, Ludhwani D. Poststreptococcal glomerulonephritis. Stat Pearls Publishing; 2019.
118. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48 (4):395-8.
119. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology*. 2004;31 (2):390.
120. Chen P, Zhu X, Ren P, Wang Y, Sun R, Wei D. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *African Health Sciences*. 2013;13 (1):94-9.
121. Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Çakmak F, Kıyak A, Yavuz S, et al. The clinical spectrum of Henoch–Schönlein purpura in children: a single-center study. *Clinical Rheumatology*. 2019:1-8.
122. Kalman S, Aydın H, Sarıcı S. Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Renal Tutulum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;25 (3):123-8.
123. Lee YH, Kim YB, Koo JW, Chung J-Y. Henoch-Schonlein Purpura in children hospitalized at a tertiary hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and clinical management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2016;19 (3):175-85.
124. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2006;26 (1):59-65.
125. Candemir M, Halis H, Polat A, Ergin H, Kılıç İ, Semiz S, et al. Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Analizi ADU Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 7 (3):39 - 43

126. Donmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch Schnlein Purpuralı 137 Olgunun 10 Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*. 2011;9 (2) 63-9.
127. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161 (4):196-201.
128. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schonlein purpura. *Clinical Radiology*. 1994;49 (5):320-3.
129. Sticca M, Barca S, Spallino L, Livio L, Longhi R. Schönlein-Henoch syndrome: clinical-epidemiological analysis of 98 cases. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and Surgical Pediatrics*. 1999;21 (1):9-12.
130. Chamberlain RS, Greenberg LW. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. *Pediatric Emergency Care*. 1992;8 (4):213-5.
131. Buscatti IM, Abrão HM, Kozu K, Marques VL, Gomes RC, Sallum AM, et al. Characterization of scrotal involvement in children and adolescents with IgA vasculitis. *Advances in Rheumatology*. 2018;58 (1):38.
132. Soloukides A, Moutzouris D, Metaxatos G, Hadjiconstantinou V. Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Emergency Medicine Journal*. 2006;23 (11):886-.
133. Feng D, Huang W-Y, Hao S, Niu X-L, Wang P, Wu Y, et al. A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15 (1):15.
134. Kumar L, Singh S, Goraya J, Uppal B, Kakkar S, Walker R, et al. Henoch-Schonlein purpura: the Chandigarh experience. *Indian Pediatrics*. 1998;35:19-26.
135. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study. *Nephron Clinical Practice*. 2009;112 (3):c199-c204.

136. Schinzel V, Fernandez JD, Clemente G, Fraga MM, Andrade MC, Len CA, et al. The profile and clinical outcomes of patients with renal involvement due to IgA vasculitis: is azathioprine a good option for treatment? *Advances in Rheumatology*. 2019;59 (1):21.
137. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, Quattrocchio G, Ferro M, Mesiano P, et al. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunologic research*. 2017;65 (1):186-92.
138. Fotis L, Tuttle PV, Baszis KW, Pepmueller PH, Moore TL, White AJ. Azathioprine therapy for steroid-resistant Henoch-Schönlein purpura: a report of 6 cases. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14 (1):37-44
139. Başaran Ö, Cakar N, Uncu N, Çelikel B, Kara A, Cayci F, et al. Paediatric rheumatology Plasma exchange therapy for severe gastrointestinal involvement of Henoch Schönlein purpura in children. *Clinical Rheumatology*. 2015;33 (89):176-80.
140. Cakici EK, Şükür EDK, Özlü SG, Yazılıtaş F, Özdel S, Gür G, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch–Schönlein purpura and their correlations do mutations matter? *Clinical Rheumatology*. 2019;38 (7):1947-52.
141. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9 (7):553-5.

10. EK

ADI SOYADI: DOĞUM TARİHİ: BAŞVURU YAŞI: YAŞADIĞI YER: DOSYA NO: TANI TARİHİ: İZLEM SÜRESİ: CİNSİYET: MEVSİM: ÜSYE /AGE ÖYKÜSÜ: AŞILAMA: BAŞVURU ŞİKAYETİ : DÖKÜNTÜ HEMATÜRİ

GİS SEMPTOMLARI	BULANTI/KUSMA	KARIN AĞRISI	KANLI DİŞKILAMA	İSKEMİ/NEKROZ

EKLEM TUTULUMU	ARTRİT	ARTRALJİ

LABORATUVAR

TAM KAN SAYIMI	
HB	
WBC	
PLATELET	
AKUT FAZ REAKTANLARI	
SEDİMENTASYON	
CRP	
TAM İDRAR TETKİKİ	
HEMATÜRİ	
PROTEİNÜRİ	
DÜZEY:	
GGK	
DİĞER TETKİKLER	
IG-A	
ANA	

MEFV GEN ANALİZİ	YAPILDI	YAPILMADI	SONUÇ

ABDOMEN USG	
-------------	--

STEROİD KULLANIMI	VAR	YOK
STEROİD KULLANIM ŞEKLİ	IV	ORAL
STEROİD KULLANIM SÜRESİ		
STEROİD KULLANIM NEDENİ		

GİS TUTULUMU	AĞIR CİLT TUTULUMU	RENAL TUTULUM	TESTİS TUTULUMU
--------------	--------------------	---------------	-----------------

DİĞER TEDAVİLER	NSAİD	KOLŞİSİN	DİĞER İMMÜNSUPRESİF

İMMÜNSUPRESİF KULLANIM NEDENİ:

TÜM HASTALIK SEYRİ BOYUNCA KLİNİK BULGULAR

	VAR	YOK	YERİ
PURPURA			
ARTRİT			
ARTRALJİ			

	VAR	YOK	
KANLI GAİTA			
TESTİS TUTULUMU			UNİLATERAL BİLATERAL
KARIN AĞRISI			YERİ

	VAR	YOK	BAŞLAMA ZAMANI
BÖBREK TUTULUMU			

	MİKROSKOPİK HEMATÜRİ	MAKROSKOPİK HEMATÜRİ	PROTEİNÜRİ	BÖBREK YETMEZLİĞİ
RENAL KLİNİK				

	YAPILDI	YAPILMADI	SONUÇ	EVRE
RENAL BİYOPSİ				
BİYOPSİ NEDENİ				

	YAPILDI	YAPILMADI	SONUÇ
CİLT BİYOPSİSİ			

EK KLİNİK BULGULAR	
--------------------	--

	OLDU	OLMADI	ZAMAN
REKÜRRENS			

AAA ÖYKÜSÜ	VAR	YOK
AİLEDE		
HASTADA		

	EVET	HAYIR
AAA TANISI ALDI MI		

	HSP ÖNCESİ	HSP SONRASI	EŞ ZAMANLI
AAA TANISI ZAMANI			