

T.C.

Sosyal Sigortalar Kurumu

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**RENAL TUTULUMU OLAN HENoch-SCHÖNLEİN PURPURALI
HASTALARDA ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM GEN
POLİMORFİZMİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevlıya Öcal

İstanbul - 2004

ÖNSÖZ

Başhekimimiz sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e,

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde her türlü destek ve yakınlığı gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Klinik Şefimiz sayın Dr. Müferet Ergüven'e,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında destek ve yardımları için İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Moleküler Tıp ABD başkanı Prof. Dr. Turgay İşbir'e ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Eğitimime katkılarından dolayı Şef Yrd. Dr. Olcay Yasa ve tüm uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostlukları ve yardımlarını esirgemeyen, acı tatlı anılar yaşadığımız asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Sevlıya Öcal.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....2-29

GEREÇ VE YÖNTEM.....30-34

BULGULAR.....35-47

TARTIŞMA.....48-58

SONUÇLAR ve ÖZET.....59-62

KAYNAKLAR.....63-77

GİRİŞ

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) birincil olarak çocukluk çağında görülen, küçük damarları tutan sistemik vaskülitik bir sendromdur. Cilt, eklem, gastrointestinal ve böbrek tutulumları ile karakterizedir.

Sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmesi, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkması etiolojide enfeksiyöz etkenleri ön plana çıkarsa da, hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir.

Patogenezinde değişik antijenik uyarılarla oluşan immün komplekslerin damar duvarına yerleşerek zedelenme oluşturduğu ve bu zedelenmeye yanıt olarak artan iltihabi mediatörlerin vasküler hasara neden olduğu varsayılmaktadır.

HSP daha sık 3-10 yaş arasında görülmekte, erkek cinsiyet hakimiyeti gözlenmektedir. Genetik geçiş tanımlanmamıştır, aile hikayesi genellikle negatiftir.

Hastaların çoğunda klinik seyir iyi olmasına karşın ciddi renal, gastrointestinal sistem tutulumları ve santral sinir sistemi komplikasyonları yaşamı tehdit edebilmektedir.

Prognozu belirleyen en önemli faktör renal tutulumdur. Uzun dönemde hastaların %20'ye yakını diyalize ihtiyaç duymakta, %2-5'inde ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. HSP'da devam eden üriner bozuklukların ve kronik böbrek yetmezliğine gidişin mekanizması hâlâ açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan son çalışmalarda HSP nefriti gibi çocukluk döneminde kronik glomerülonefritin sık bir nedeni olan ve HSP nefriti ile benzer histopatolojik bulgular gösteren IgA nefritinde Anjiyotensin-I Konverting Enzim (ACE) geninde homozigot delesyon (DD) alleli taşıyan hastaların diğer hastalara oranla böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu ve diyalize ihtiyaç duydukları saptanmıştır. Mekanizma tam bilinmese de, bu durum delesyonun fizyolojik sonucu olarak artan ACE aktivitesi ve artan lokal anjiyotensin-II konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Biz de bu çalışmada renal tutulumu olan HSP'lı hastalarda böbrek tutulumunun ağırlığı ve ilerlemesi ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Nitekim ACE delesyon genotipi ile, diğer bir deyişle artmış anjiyotensin-II konsantrasyonu ile HSP'da renal hastalığın ilerlemesi arasında ilişki olduğu kanıtlanırsa DD genotipine sahip renal tutulumu olan hastalarda ACE inhibitörleri ile erken hatta profilaktik tedavi gündeme gelecektir.

GENEL BİLGİLER

Henoch Schönlein Purpura (HSP) öncelikli olarak çocukları etkileyen, damarlarda IgA birikiminin gözlemlendiği akut sistemik bir vaskülit (1,2,3,4,5,6). Primer tutulum küçük damarların vaskülitisi şeklindedir (1,3,4,5).

Hastalıkta başlıca tutulum yerleri; cilt, eklemler, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbreklerdir. Nadiren merkezi sinir sistemi (MSS) ve skrotum tutulumu da gösterebilir (5). Cilt tutulumu palpabl purpura olup, HSP'nin en önemli tanısal bulgusudur. Visseral organ tutulumu ise daha az sıklıkla görülür, fakat ciddidir.

HSP "Anaflaktoid Purpura", "Purpura Romatika" olarak da bilinir. Çünkü olası neden olarak; bakteri, virus ve diğer bir antijene aşırı duyarlılığı düşündüren kanıtlar vardır (1,2,3,7). Nitekim bazı otörler diğer otoimmün bozuklukların çoğunda olduğu gibi, HSP'da da genetik yatkınlığı olan konağın çevresel bir tetikleyici ile karşılaştığında uygun olmayan abartılı bir immün yanıt verdiği görüşündedir.

Tarihçe

Hastalık ilk kez 1806'da Heberden tarafından rapor edilmiştir (1). 1837 yılında Schönlein purpura ve eklem ağrıları birlikteliğini "Peliosis Rheumatica" olarak tanımlamıştır. 1874 yılında ise Henoch cilt lezyonlarına kolik karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve eklem ağrıların eşlik ettiği 4 çocuk tanımlamış, 1899'da bazen renal tutulumun olabileceğine işaret etmiştir (2).

Etiyoloji

HSP'de etiyoloji kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hastaların 1/2-2/3'ünde 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) hikayesi vardır. İlk kez ÜSYE'ni takiben oluştuğu Schönlein tarafından gözlemlenmiş, daha sonraki birçok çalışma da bunu desteklemiştir (6). Grup A β hemolitik streptokok (GABS) HSP'da görülen en yaygın patojen olarak gösterilmektedir. GABS enfeksiyonu ile HSP arasındaki ilişki İlk kez 1948 yılında Gairdner tarafından tanımlanmıştır. Gairdner'in yaptığı bu çalışmada hastaların %50'sinin boğaz kültüründe GABS saptanmıştır (8). Yine yapılan bir çok çalışmada hastaların %10-30'unun boğaz kültüründe GABS pozitif bulunmuş, %20-30'unda ise antistreptolizin O antikor (ASO) titresinin arttığı görülmüştür (9,10,11,12). Al-Sheyyab ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kontrol grubuna kıyasla HSP'lı çocuklarda ASO titresini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine Elia M ve arkadaşlarının yaptığı 30 vakalık hasta grubunda hastaların %48'inde GABS ürettiği ve vakaların %39'unda ASO titrelerinde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (11,12,13).

Bunun dışında HSP’de anafilaksiye benzer ani başlangıç nedeniyle alerjik etiyoloji de düşünülmüştür. Nitekim vakaların küçük bir bölümünde hastalığın özellikle deniz ürünleri ile besin zehirlenmelerinden sonra ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.

HSP’da etiyolojiden sorumlu tutulan durumlar Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: HSP etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen durumlar

1.Enfeksiyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonları	Kızamık
	Streptokok enfeksiyonu	Kızamıkçık
	Mikoplazma	Varicella
	Epstein-Barr virus	Salmonella
	Coxachia	Shigella
	Legionella	E. Histolica
	Hepatit A ve B	
2. Aşılar	Tifo	
	Paratifo	
	Kolera	
	Sarı humma	
3.Gıda alerjileri		
4.Böcek ısırması		
5.İlaçlar	Penisilin	Vankomisin
	Ampisilin	Kinidin
	Tetrasiklin	Lisinapril
	Eritromisin	Enalapril
		Losartan
		Difenhidramin
		Salisilat
		Fenasetin
6. Ailevi Akdeniz Ateşi		
7. Soğuk		

Epidemiyoloji

HSP en sık 2-14 yaş arasında görülmesine rağmen yaşamın ilk 6 ayından başlayarak genç erişkine kadar bütün yaş gruplarında görülebilir. Hastalağın zirve yaşı 6

yaştır. Yine yapılan çalışmalarda hastaların %90'ının 10 yaş altı, %75'inin 8 yaş altı olduğu bildirilmiştir. Toplumda görülme sıklığı 9-14/100.000 çocukta'dır. Erkek kız oranı 1.5-2/1 olup erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttur (1,2,3,7,24,25,26,27,28,29).

Hastalık bütün yıl boyunca görülebilir. Fakat çalışmaların çoğunda mevsimsel dağılıma dikkat çekilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu sonbahar ve ilkbaharda görülür. Özellikle soğuk iklime sahip ülkelerde Avrupa, Japonya, güney-doğu Asya'da yaygındır (1,28,29). Beyaz ırk zenci ırka oranla daha fazla etkilenmektedir (1).

Epidemiler nadir olmakla birlikte Farley tarafından 7 aylık bir periodda 16 vaka bildirilmiştir. Ancak diğer büyük çalışmalarda coğrafik veya toplu vakalar bildirilmemiştir (9,28,30).

Patogenez

HSP'da sorumlu olan patolojik mekanizma hala aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte hastalarda serum IgA konsantrasyonunun yüksek olması (%40-50), dolaşımda IgA içeren immün komplekslerin (İK) varlığı ve özellikle cilt, gastrointestinal ve glomerüler kılcal damarlarda IgA birikimi IgA'nın HSP'nin immünopatogenezinde kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir (31,32,33,34,35,36,37). HSP'da mukosal orijinli olduğu düşünülen polimerik IgA1 (pIgA) birikimi söz konusudur (38,39), bu da hastalığın besin alerjilerini ve üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkışını açıklamaktadır. HSP'da hemen sadece IgA1 birikmesi IgA1 molekülüne spesifik olan, menteşe bölgesindeki (hinge region) oksijene bağlı (O-linked) oligosakkaridlerin glukolizasyonunda bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (37,38,39). Hedef organlarda komplemanla beraber depolanan IgA agregatları veya IgA kompleksleri prostasiklin gibi vasküler prostaglandinleri de içeren inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olarak HSP vaskülit patogenezinde merkezi role sahip görünmektedir (37).

HSP'da homozigot null C₄ fenotip, C₂ ve C_{4b} eksikliği gibi kompleman anormalliklerinin bildirilmesi (40), kısmen de olsa patogenetik meknizmada kompleman sisteminin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. HSP'da İK'lerin varlığı, perivasküler alanda C₃ ve properdin varlığı, C_{1q} ve C₄ yokluğu, hastaların 1/3'ünde CH₅₀ ve properdin düzeylerinin düşük olması HSP'da kompleman aktivasyonunun alternatif yoldan olduğunu gösteren bulgulardır (1,41,42).

İnterlökinler (IL) ve büyüme faktörlerinin üretimindeki bozukluklar da HSP patogenezinde rol oynuyor olabilir. HSP'daki inflamatuvar süreci TNF, IL-1 ve IL-6 düzenliyor olabilir, nitekim dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β ; transforming growth

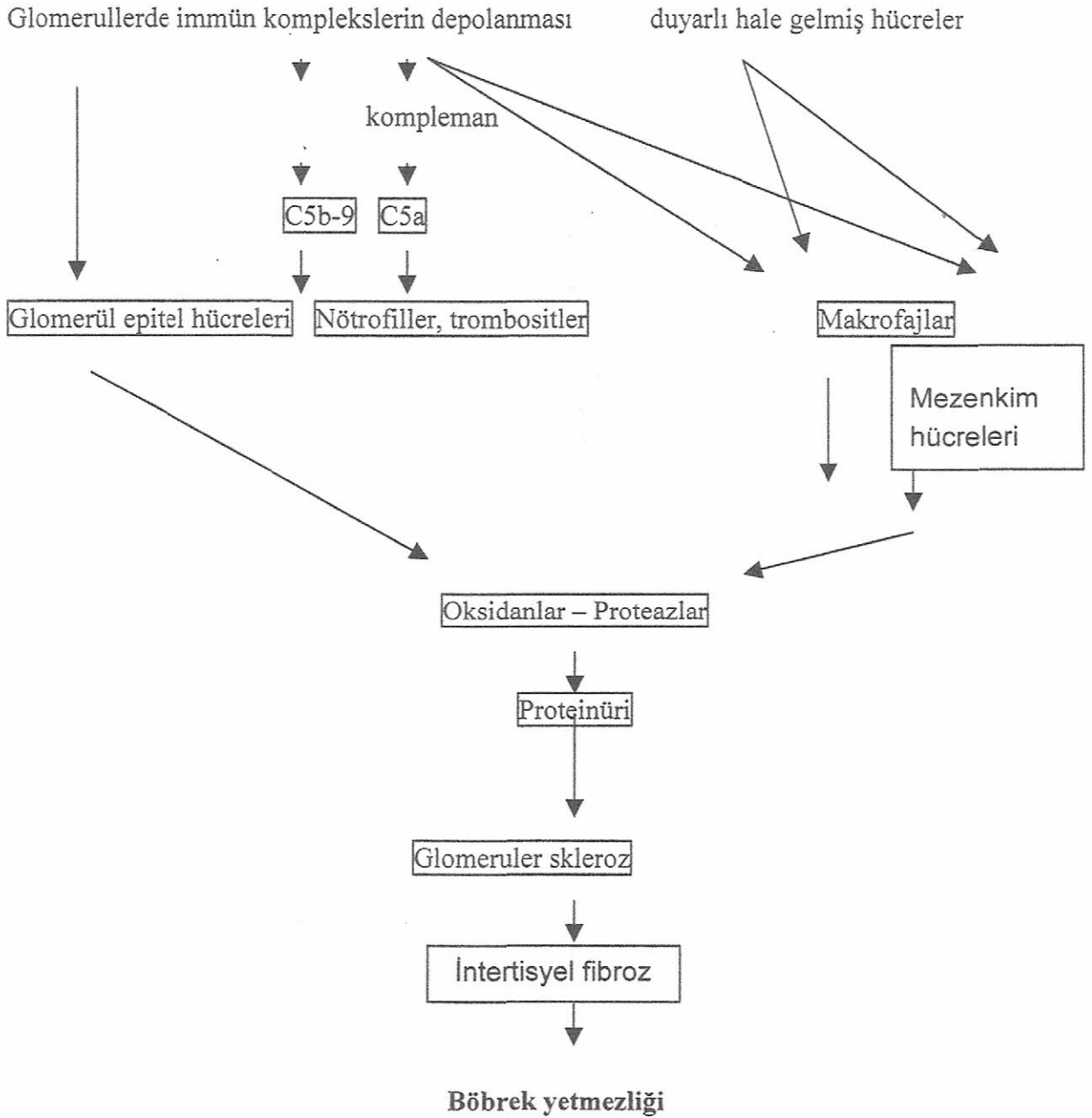
faktör-beta) IgA üretiminin uyarıcısı olarak tanımlanmıştır (31,37). Sitokinler ve endotel hücreleri tarafından üretilen vasokonstriktör bir hormon olan endotelinler (ET) de patogeneizde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda ET1 HSP akut fazında remisyon dönemine veya sağlıklı kontrol grubundakine kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur (37).

Günümüzde benimsenen mekanizma şu şekilde özetlenebilir; kanda dolaşan veya in situ oluşan İK'ler damar duvarına tutunarak membran atak kompleksini (C5-9) ve komplemanı aktive edip, vasküler permeabiliteyi artırır. Ayrıca İK'ler monosit ve granülositler gibi inflamatuvar hücrelere yüzeylerinde bulunan Fc reseptör aracılığı ile bağlanarak, sitokin ve enzim salınmasına, hücre aktivasyonuna direkt olarak da yol açabilirler (2,14). Kompleman yıkım ürünlerinin kemotaktik etkisiyle bazal membrana ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollejenaz gibi) dış ortama salarak doku zedelenmesini başlatır. Aktif nötrofillerden salınan lökotrien B₄ (LB₄) nötrofil kemotaksisini, agregasyonu, plazma eksudasyonu ile inflamasyonu artırır ve endotelyal fosfalipaz A₂ aktivasyonu ile araşidonik asit yıkılarak doku kaynaklı iltihabi mediatörlerin (prostoglandin, tromboksan, lökotrienler) salınması artar. Sonuçta tüm bu mekanizmalar vasküler hasara neden olur (1,2,3) . Şekil-1'de HSP'da renal tutulumda glomerüllerde hasar mekanizması özetlenmiştir.

Histopatoloji

HSP'nın histopatolojik görüntüsü; lökositoklastik vaskülitir. Benzer vaskülitik lezyonlar deri ve bağırsak biyopsilerinde gözlenebilir (2). Deri biyopsi örnekleri küçük damarlarda (arteriol, venül, kapillerler) perivasküler infiltrasyon (polimorfonükleer, mononükleer hücreler, eozinofiller) gösterir (14,43). Tutulan damarlarda nekroz, trombosit trombusları, nükleer artıklar, ödem, kollagen fibriller gözlenir (27). Hem lezyonlu bölgeden hem de normal deriden alınan biyopsi örneklerinin direkt immünfloresans mikroskopi ile incelenmesinde %70'inden fazlasında IgA birikimi gösterilebilir. IgA, diğer immünglobülinler, kompleman, fibrin ve fibrinojen glomeruler mezankimde de bulunur (1,2,3,27).

Şekil-1: HSP'da renal tutulumda glomerüler hasar mekanizması



HSP'da primer renal lezyon endotelial ve mezankimal hücrelerin her ikisini de tutan endokapiller proliferatif glomerülonefrittir. Glomerüler lezyonlar birçok bakımdan IgA nefropatisine benzer.

Renal biyopsi bulguları Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından grade 1'den grade 6'ya kadar sınıflandırılmıştır (44) (Tablo-2).

Tablo-2: ISKDC'e göre renal biyopsi bulgularının sınıflandırılması

-
- Grade 1: Minimal glomerüler lezyonlar, kresent oluşumu yok.
 - Grade 2: Mezankimal proliferatif glomerülonefrit, orta derecede mezankimal hücre artışı mevcut, kresent oluşumu yok.
 - Grade 3: Fokal ve segmental glomerülonefrit, glomerüllerde kresent oluşumu % 50'nin altında
 - Grade 4: Diffüz proliferatif glomerülonefrit, glomerüllerde kresent oluşumu %50-75
 - Grade 5: Ağır diffüz proliferatif glomerülonefrit, glomerüllerde kresent oluşumu % 75'in üstünde
 - Grade 6: Membranoproliferatif glomerülonefrit.
-

Ayrıca Grade 2 ve 5 üç alt grubu daha ayrılmıştır;

- a) pür mezankimal proliferasyon
- b) fokal segmental endokapiller proliferasyon
- c) diffüz endokapiller proliferasyon

Şiddetli vakalarda kresent oluşumu ile birlikte diffüz proliferatif glomerülonefrit görülebilir. En sık gözlenen lezyon hafif, fokal ve segmental mezankimal proliferasyondur. Biyopsilerin %2'sinde grade 1, %10-32'sinde grade 2, %20-45'inde grade 3, %15'inde grade 5, %2'sinde grade 6 glomerular hasar bulguları görülür (31). Bu sınıflamada kresent oluşumu uzun dönem prognozu belirleyen en önemli özelliktir.

İmmüno Floresan incelemede mezankimde sıklıkla C3, fibrinojen birikiminin eşlik ettiği granüler IgA depolanması karakteristiktir. Birlikte IgM ve veya IgG depolanması daha az bildirilmiştir. C₄ ve C_{1q} depolanması ise yoktur.

Klinik Bulgular

HSP'nin başlangıcı birkaç bulgunun birlikte ortaya çıkmasıyla akut olabildiği gibi, çeşitli belirtilerin haftalar içinde birbirini takip ederek ortaya çıkmasıyla yavaş da olabilir.

Deri Bulguları

Karakteristik deri döküntüleri tanı için öncelikle olması zorunlu bulgudur ve olguların %100'ünde görülür. Çoğunlukla diğer bulgulardan önce ortaya çıkar, ancak bazen karın ağrısı, artrit veya nefriti takiben de oluşabilir (1,5). Lezyonlar nontrombositopenik

palpalb purpura olup, genellikle her iki alt ekstremitede, gluteal bölgede ve dirseklerin ekstansör yüzlerinde görülür. Nadiren el, yüz ve mukozalarda da görülebilir.

Lezyonlar genellikle simetrik, eritematöz maküler olarak başlar daha sonra makülopapüler döküntüye döner. Bu dönemde basmakla kaybolur. Daha sonra basmakla kaybolmayan palpalb purpuraya döner. Purpurik alanlar kırmızıdan mora doğru değişir, pas rengi ve kahverengine döndükten sonra solarak kaybolur (44). Bazen vezikül, bül ve ülserler de görülebilir. Döküntüler genellikle 1-4 haftada solarak iyileşir. Bazı vakalarda haftalarca sürebilir, olguların yarısından çoğunda tekrarlayıcı özelliktedir.

Ciddi vakalarda hemorajik purpurik ve nekrotik lezyonlar ön planda olabilir. Bu lezyonların ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Özellikle meningokok septisemisiden, septik emboliler, toksik vaskülitler, iyot ve arsenik gibi ilaç reaksiyonlarından ayırımı yapılmalıdır (44).

2 yaş altı çocuklarda klinik daha çok kendini kafa derisinde, yüzde, göz kapaklarında, dudaklarda, el ve ayakların dış kısımlarında, omurga üstünde veya genital bölgede ödem şeklinde gösterir ki, buna "süt çocuğunun akut hemorajik ödemi" denir (1). Ödemin ağırlığı proteinüri varlığı veya derecesiyle değil vaskülit ile ilişkilidir.

Eklemler Bulguları

HSP'de eklem bulguları artalji ve veya akut artrit şeklindedir. Olguların %60-84'ünde görülür, %25'inde ise hastalığın başlangıcında vardır. Daha çok diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Artrit eklem çevresindeki inflamasyona bağlı olarak genellikle şişkinlik tarzındadır. Eklemlerde efüzyon, lokal ısı artışı ve kızarıklık pek görülmez, hassasiyet, hareket kısıtlılığı olabilir. Artrit kalıcı hasar bırakmadan iyileşir (1,2,5,45,46).

Gastrointestinal Bulgular

HSP'da olguların %70'inde GİS tutulumu vardır (1). GİS yakınmaları genelde cilt bulgularını izlerse de; yapılan 131 vakalık bir seride olguların %14-36'sında purpuradan önce oluştuğu bildirilmiştir (47,48,49). Kolik karın ağrısı en yaygın şikayettir. Ağrının nedeni mezenterik vaskülit sonucu gelişen submukozal ve subserozal kanama ve ödemdir. Sıklıkla bulantı ve kusmanın da eşlik etmesiyle klinik tablo "akut batın"a benzer. İshal ve gastrointestinal kanama görülebilir. Hastaların %50'inde gizli GİS kanaması olurken, %5'inde kan transfüzyonu gerektirebilecek düzeyde kanama olabilir (1,2). Yine olguların %2-6'sında cerrahi girişim gerektiren invajinasyon, obstrüksiyon, yaygın bağırsak nekrozu ile beraber perforasyon gelişebilir (1,2).

Üst GİS tutulumu daha az görülür. Diffüz özofajit veya gastrit gelişerek bulantı, mide yanması ve epigastrik ağrı şikayetlerine neden olur. Bu durum peptik ülser ile karışabilir. Bu şikayetler, gastrik asit salgılanmasında artış olmadığı için antiasitlerle giderilemez (1). Endoskopik incelemede mukozal erozyon görülür (50).

Renal Bulgular ve HSP Nefriti

HSP'nin en ciddi komplikasyonu böbrek tutulumudur (5). İnsidansı ve şiddeti değişkenlik gösterir, farklı yayınlarda %20-80 olarak bildirilmektedir (1). İki yaş altı çocuklarda %25 oranında renal tutulum görülürken, yaş ilerledikçe sıklık artmakta büyük çocuklarda %50 civarına çıkmaktadır (51). Ancak bu tutulum %10 hastada ciddidir. Öte yandan idrar incelemesinde bir anormallik görülmeden minör fokal mezankimal proliferasyon ile giden nefrit vakaları tarif edildiğinden her zaman gerçek sıklığı belirlemek mümkün olamamaktadır (1).

Renal bulgular genellikle hastalığın ilk birkaç haftasında olup, izole geçici mikroskopik hematüriden, hızla ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş bir yelpaze gösterir (14). Hastalarda renal tutulum genel olarak döküntünün başlamasından itibaren geçen ilk 3 aylık dönemde ortaya çıkar. %1-4 vakada cilt lezyonlarından önce de ortaya çıkabilir (37). Çoğu vakada nefrit kendi kendini sınırlar ve vaskülit semptomlarının kaybolması ile birlikte 3-6 ayda iyileşir. Bazen de kronikleşerek vakaların %5-15'inde kalıcı olur. Bu kronikleşme glomerüllerdeki kresent oluşumuna bağlı gelişen değişik derecelerdeki böbrek hasarı ile olmaktadır. Kronik nefrit HSP'da %1-3 ölüm nedenidir (1).

Hematüri renal tutulumun en yaygın bulgusudur. Mikroskopik hematüri birkaç günde kaybolabilir veya birkaç hafta sürebilir. Ekstrarenal bulguların tamamen iyileşmesinden sonra sıklıkla bir ÜSYE'nun araya girmesiyle tekrarlayabilir veya purpuranın relapslarına eşlik edebilir. Başlangıçta akut dönemde plazma kreatinin düzeyinin yükselmesi ve hipertansiyonla birlikte olabilir (Akut nefritik sendrom).

En ciddi klinik tablo ise hem nefritik hem de nefrotik sendromun birlikte bulunduğu hematüri, hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. İzole hematürisi ve 1 gr/gün'den az proteinürisi olan HSP olgularının tümü tam iyileşme gösterir (1,14). Mikroskopik hematürinin eşlik ettiği kalıcı, ağır proteinüri ise genellikle glomerülonefritin işaretidir. Masif proteinüri tipik nefrotik sendroma yol açabilir. Erişkin hastalarda protein kaybeden enteropati rapor edildiği için gelişen hipoalbuminemiğin ödemin etiolojisinde dikkatli olmak gerekir (1).

Nefritik ve nefrotik sendrom kombinasyonu olan vakaların %50'sinde 10 yıl sonunda son dönem böbrek yetmezliği gelişir (5). Renal biyopside glomerüler kresent oluşumunda, son dönem böbrek yetmezliği %100'dür (61). Bir çalışmada HSP çocuklardaki kresentik glomerülonefritin en sık sebebi olarak bulunmuştur (52). Diyaliz programına alınan çocukların %3-15'inde neden HSP nefritidir (2,3,14).

Bazı vakalarda üreterit komplikasyonu olarak gross hematüri ve üreterik stenoz gelişebilir (1).

Diğer Klinik Belirtiler

HSP'de testis tutulumu nadir değildir, değişik yayınlarda %2-28 olarak bildirilmektedir (1). Acil cerrahi girişim gerektiren testis torsiyonunun ayırımı yapılmalıdır. Testis tutulumunda testislerde spermatik kord, epididimis veya skrotum duvarında inflamasyon ve kanamaya bağlı olarak akut ağrılı şişme meydana gelebilir. Kadınlarda ağrılı menstrüasyon görülebilir. HSP'nin diğer ürogenital sistem komplikasyonları hidronefroz, mesane duvarı hematomu, kalsifiye üreter, üreter stenozu, üretrit, priapizm ve peniste ödemdir.

Olguların %1-8'inde santral sinir sistem tutulumu meydana gelmektedir. En sık başağrısı gözlenmekle beraber nadiren mental durum değişiklikleri, konvülsiyon, EEG anormallikleri, intrakranial kanama, fokal defisitler, pareziler, paraliziler ve koma gelişebilir. Periferik sinir lezyonları mononöropati (fasiyal sinir, siatic sinir veya ulnar sinir tutulumu gibi) veya poliradikülonöropati (brakiyal plexus neuropatisi, Guillain Barre sendromu) şeklindedir (5,37).

HSP'nin bazı nadir klinik bulguları hepatosplenomegali, safra torbası hidropsu ve kolesistittir. Serum amilaz seviyesi yüksek ise pankreatik damarın tutulumuna bağlı olarak pankreatitin meydana gelebileceği düşünülmelidir.

Myokard infarktüsü, pulmoner kanama, plevral effüzyon görülebilir (5,37). Akciğer tutulumu ile oluşan ağır pulmoner kanama Goodpasture sendromu ile karışabilir (1).

Laboratuvar Bulguları

Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımı hafif anemi, lökositoz, eozinofili ve sola kayma gösterebilir. Hastaların %67'sinde trombositoz bildirilmiştir (37). Trombosit sayısının düşük bulunması ise trombositopenik purpurayı düşündürerek tanıdan uzaklaştırır .

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değişken sıklıkta yüksektir. Bazı yayınlarda hastaların %75'inde hafif ESR yüksekliği rapor edilmiştir (37). ASO titresi hastaların %30'unda yükselmiştir (37). Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların görülme sıklığı %5-30 olarak belirtilmektedir (1,3,27).

İdrar incelemesinde en sık görülen bulgu mikroskopik hematüri ve proteitürüdür. Ayrıca granüler ve eritroid silendirler de görülebilir.

Serum üre ve kreatinin değerleri genellikle normal sınırlardadır, fakat nefrit gelişiminde böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun işareti olarak yükselebilir. GİS tutulumuna ikincil olarak elektrolitler etkilenebilir. Serum protein ve kolesterol seviyeleri nefrotik sendromdaki değerlere ulaşabilir (1).

GİS tutulumunda gaitada gizli kan pozitifdir (4).

Protrombin zamanı (PT) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düşük olabilir, kanama ve pıhtılaşma zamanı ise normaldir (1). Hastaların %50'sinde, özellikle ciddi GİS tutulumu olanlarda plazma faktör 13 aktivitesinin düşük olduğu rapor edilmiştir (63).

Serum C₃ ve C₄ seviyeleri genellikle normal, nadiren düşük olabilir (1,3,7,27). %30 vakada CH₅₀ düşüktür (37). Hastalığın akut fazında IgA düzeyi %50 vakada yüksek bulunabilir. Bazı hastalarda IgA içeren kriyoglobülin, immün kompleks ve IgA romatoid faktör gösterilmiştir (1,37). Serum IgM bazı vakalarda yüksek olabilir, fakat IgG seviyesi normaldir. Hastalarda ANA ve RF negatiftir.

Von Willebrand faktör endotelial hücreden sentezlenir. HSP'lı hastalarda endotelial hasarına bağlı olarak artmıştır (53,54). Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde markır olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (4,54,55). Yine solubl trombomodülin de endotel hasarını gösterir. HSP nefritli hastalarda yüksek konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir (56).

HSP ile ilişkili gastrointestinal, renal ve santral sinir sistemi komplikasyonlarını ortaya çıkarmak için görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir (4). Düz karın grafisi intestinal obstruksiyonu göstermede yardımcı olur, baryum enema intussusepsiyonda hem tanı hem tedavi amacı ile kullanılabilir. GIS semptomları varsa batın USG'si, testisleri torsiyon ve kanama açısından değerlendirmek için de testis USG'si kullanılabilir. MRI HSP'da nörolojik tutulumu değerlendirmede yararlıdır.

Cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülitı gösterir ve tanıda yardımcıdır (1,2,3,4,5,27). Nefrotik sendromun devam etmesi ve renal fonksiyonların bozulması durumunda renal biopsi yapılarak prognoz hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Tanı

HSP'da karın ağrısı, tipik deri döküntüleri ve olguların % 70'inden fazlasında cilt biyopsisinde saptanabilen IgA birikimi tanı koydurucu ve diğer vaskülitlerden ayırt ettiricidir. IgA serum düzeyleri yüksek, erken kompleman komponentleri normal ve ANCA (-) 'dir(1,27).

Amerikan Romatizmal Hastalıklar Birliği (American College of Rheumatology) HSP'nın diğer vaskülitik hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için 1990 'da tanı kriterlerini belirlemiş ve yayınlamıştır. Bu kriterler şunlardır:

1. Palpabl purpura (trombositopenik olmayan ve deriden kabarık)
2. 20 yaş altında başlangıç
3. Abdominal anjina (sıklıkla kanlı ishalin eşlik ettiği yaygın karın ağrısı)
4. Biyopside damar duvarında histolojik değişiklikler (arteriol ve venüllerde granülosit görülmesi)

Buradaki 4 kriterden en az 2'sinin olması tanı koymak için yeterli görülmüştür (4). Dört kriterden ikisinin varlığı %87.1 duyarlı, %87.7 özgüldür. Barsak iskemisi 16.7 duyarlı, % 95.8 özgüldür. Yirmi yaş altında ortaya çıkma %70.6 duyarlı, %90.7 özgüldür. Palpabl purpura %85.2 duyarlı, %79.9 özgüldür. Biyopside; damar duvarında granülosit görülmesi %36.4 duyarlı, %85.4 özgüldür, arterioller çevresinde granülosit görülmesi %40.6 duyarlı, %87.6 özgüldür, arterioller dışında granülosit görülmesi %27.3 duyarlı, %92.5 özgüldür, extravasküler veya perivasküler granülosit görülmesi %73.0 duyarlı, %74.9 özgüldür (4).

Ayırıcı Tanı

Cilt döküntüsü, artrit, abdominal ağrı ve renal bulgular sıklıkla HSP'yi düşündürür. Ancak bu bulguların bir arada olmadığı durumlarda yada birden fazla sistem tutulumunda tanı zorlaşabilir (27). HSP klinikte tablo-3'deki hastalıklardan ayırt edilmelidir.

HSP'da olduğu gibi hemorajik diyatez, sepsisemi ve ilaç reaksiyonlarında da ciltte döküntüler olur. Öykü, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları ve kültür sonuçları tanıda yardımcıdır. Özellikle döküntüler tek olduğunda çocuk istismarı ve travma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Atipik döküntü mevcudiyetinde mikroskopik poliarteritis,

Wegener granülomatozu ve SLE gibi diğer vaskülitik hastalıklar da değerlendirmeye alınmalıdır. Bunlara da kresentrik nefrit eşlik edebilir. ANA ve ANCA pozitifliği ve eşlik eden klinik belirtiler tanıda yardımcıdır. Sitoplazmik ANCA daha çok Wegener granülomatozunda, perinükleer ANCA daha çok mikroskopik poliarteritiste pozitifdir. Öte yandan olağan olmasa da ANA pozitifliği HSP’da da tanımlanmıştır (57).

Tablo-3: HSP’nın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken klinik tablolar

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Poliarteritis Nodosa
Akut Romatizmal Ateş
Jüvenil Romatoid Artrit
Diğer vaskülitik sendromlar
Septik embolizasyonlar
Meningokoksemi
Gonokoksemi
Ektima gangrenosum
Enfektif endokardit
Postenfeksiyöz glomerülonefrit
IgA nefropatisi
Trombositopenik purpura
İlaç reaksiyonu
Çocuk istimarı
Rocky moutain benekli ateşi
Akut batın
Travma

Eğer GİS bulguları ön planda ise ayırıcı tanıda akut batın veya infamatuar bağırsak hastalığı düşünülebilir. Ancak fizik muayenede artrit, döküntü, ödemin tespit edilmesi ve pozitif idrar bulguları bizi HSP’ya yönlendirir (27).

HSP’da renal bulgular baskınsa diğer akut glomerulonefritlerle karışabilir, C₃ düzeyi tayini tanıda yardım olacaktır. Serum C₃ düzeyi normal veya yüksek, damar duvarında ve mezankimde IgA depolanması varsa HSP, C₃ düzeyi düşük, damar duvarı ve

mezankimde IgG, C1q depolanması varsa SLE düşünölmelidir. Histopatolojik bulguları benzer olduğından döküntü veya diğör eksrarenal bulgular olmadığında IgA nefropatisi ile HSP'ı ayırmak oldukça güçtür (58).

Tedavi

HSP'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Hastalığın doğal seyri çoğı vakada kendi kendine iyileşme şeklindedir. Hasta, gelişebilecek abdominal ve renal komplikasyonlar açısından izlemek için hastaneye yatırılmalı, yatak istirahati, destekleyici bakım ve yeterli hidrasyon sağlanmalıdır (1,4,5). Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) eklem ve yumuşak doku şişliğini azaltmak için, antihistaminikler şiddetli kaşıntı ve ödem varlığında kullanılabilir (1). Nefrit gelişirse sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenmeli, tuz kısıtlanması yapılmalı, gerekirse antihipertansif tedavi verilmelidir.

Hastalarda karın ağrısı kolik şeklinde ve çok şiddetli olabilir. Bu olgular özellikle invajinasyon açısından izlenmelidir. Bağırsak duvarında vaskülit sonucu gelişen iskemi ve nekroz, perforasyona sebep olarak veya perforasyon olmadan bağırsakların cerrahi rezeksiyonunu gerektirecek kadar ciddi olabilir (1,4). Bazen de ciddi kan kaybına yol açabilir. Bazı hastalarda steroid kullanımı gastrointestinal semptomları hafifletmede faydalı olabilir (59). Faktör XIII verilmesinin GİS tutulumu olanlarda başarılı olduğunu bildiren yayınlar da vardır (1).

Hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek bir tedavi henüz mevcut değildir. Steroid kullanımı gastrointestinal semptomlarda ve artanjilerde düzelme sağlayabilir, ancak renal tutulumunun gidişatını etkilediğine dair yeterli kanıt yoktur. Buna rağmen; persiste eden nefrotik sendromda, yapılan renal biopside %50'den fazla kresent varlığında, ciddi karın ağrısı, önemli derecede GIS kanaması, ciddi yumuşak doku ödemi ve ciddi skrotal ödem varsa, nörolojik sistem tutulmuşsa veya pulmoner kanama varsa steroid kullanımı düşünölmelidir (37). Kortikosteroid ve diğör immünsüpresif ilaç denemelerinin renal hastalıklarda daha iyi bir morbidite sağladığına dair çalışmalar mevcuttur. 1992 yılında Mollica'nın 221 HSP'lı çocukta yaptığı prospektif çalışmada steroid kullanımının HSP nefritini önlediğı rapor edilmiştir (60). Yine Niaudet ve Habib 27 HSP nefritli hastada intravenöz (iv) metilprednizolon tedavisini takiben oral prednisolon tedavisi uygulamış, 1-16 yıllık takip sürecinde hastalarda klinik olarak iyileşme tespit etmişlerdir (61). Şiddetli HSP nefritli olgularda oral kortikosteroid, iv bolus metilprednizolon, sitotoksik ilaçlar (azatioprin, siklofosfamid), antikoagölanlar ve antitrombotik ilaçlar kullanılır (1,4).

Plazma değişimi idiopatik hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) ve vaskülit olan bazı erişkinlerde kullanılmaktadır. Ancak çocuklarda bununla ilgili veri azdır. Çocuklarda HSP'ya eşlik eden serebral vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerulonefritte plazma değişimi yapılan az sayıda çalışma vardır. Yapılan retrospektif bir çalışmada çalışmaya alınan 17 hastanın 14'ünde ciddi renal tutulum (%30-100 kreset oluşumu), 3'ünde serebral vaskülit mevcutmuş. Bu hastalara plazma değişimi, steroid, azotioprin ve siklofosfamid içeren kombine bir tedavi verilmiş. Serebral vaskülit olan 3 hastanın hepsi iyileşmiş. Renal hastalığı olan hastaların 9'u tedaviye cevap vermiş. Geç tedaviye alınan 6 hastanın 5'inde hastalığın seyrinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş (62).

Prognoz

HSP genellikle iyi seyir gösterir ve bulguları kendiliğinden düzelir. HSP'nın prognozunu belirleyen esas faktör böbrek tutulumunun ağırlığıdır. Proteinüri ve proteinüri olmadan görülen hematüri vakalarının çoğunda 3-6 ayda düzelme gözlenir. Bazı çalışmalar şiddetli böbrek tutulumu olan hastaların %5-15'inde kronik böbrek yetmezliği geliştiğini göstermektedir. Bu hastalarda birkaç ay içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve kalıcı idrar bulguları çocuklarda yetişkinlere göre daha az görülür (63,64,65). Tam iyileşme çocuklarda %93.9, erişkinlerde %89.2'dir (66).

Hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonlar için tahmin güçtür. Normalde birkaç ay içinde nefrit bulguları düzeldiği için böbrek biyopsisi gereksizdir. Fakat başlangıçta böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Sadece mikroskopik hematüri olanlarda genellikle tam düzelme olurken, akut nefritik sendromda, kreatinin klirensi 70 ml/dk/1.73 m²'den düşük olanlarda veya başlangıçta 1 gr/gün'den yüksek proteinürisi olanlarda, özellikle de nefrotik sendrom gelişmişse, son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski vardır (67,68). makroskopik hematüri kresent oluşumu ve böbrek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilidir. Bir çalışmaya göre ağır gastrointestinal bulguların varlığı, persiste eden purpura ve başlangıç yaşının 7'nin üzerinde olması böbrek yetmezliği gelişmesi için önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (69). Son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde renal transplantasyon düşünülebilir, ancak transplant böbrekte de hastalığın tekrarlayacağı unutulmamalıdır (1,4,5).

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla;

1. İdrar değerlendirilmesi
2. Kan testleri
3. Radyolojik tetkikler yapılmaktadır.

İdrarın değerlendirilmesi

Böbrek ve üriner sistemi etkileyen hastalıkların ayırıcı tanısında ve herhangi bir böbrek hastalığı kuşkusu olan hastaların ilk tanısı yaklaşımında Tam idrar tahlili (TİT) önemli temel bir testtir. Doğru ve güvenilir bir TİT için idrar örneğinin uygun koşullarda alınması önemlidir. Tam idrar tahlili aşağıdaki basamaklardan oluşur:

- 1.İdrarın renk ve makroskopik görünümünün değerlendirilmesi
- 2.İdrarın yoğunluğu ve kimyasal içeriğinin değerlendirilmesi
- 3.İdrar sedimentinin mikroskopik değerlendirilmesi (55).

Normal idrar berrak, yoğunluğuna bağlı olarak açık veya koyu sarıdır. En sık rastlanan renk değişikliği hematüriye bağlı olarak idrarın kırmızı renk almasıdır.

İdrar pH'ı hastanın metabolik durumuna bağlı olarak 4.5-7.5 arasında değişir. Yoğunluk ölçümü idrardaki toplam solüt miktarını gösterir ve erimiş solütlerin ağırlığı ile ilişkilidir. İdrar konsantrasyon yeteneği değerlendirilecek ise sabahki ilk idrar örneğinin kullanılması uygundur. Erken sabah idrarında yoğunluk genellikle 1020-1030 arasındadır; <1007 hipostenüri, >1020 hiperstendüri olarak tanımlanır.

İdrarda protein varlığı böbrek parankim hastalığının göstergesi olarak önemli bir parametredir. Strip testte kan pozitifliği idrarda hemoglobin, myoglobin veya eritrosit varlığını, nitrit pozitifliği ise idrarda nitratı nitrite dönüştüren bakterilerin varlığını işaret eder.

Hücresel değerlendirme en iyi taze idrarda yapılır. Üç ana yapı değerlendirilir; hücreler, silendirler ve kristaller.

Hematüri

Strip testte kan pozitifliği hematüriyi düşündürürken, mikroskopik değerlendirmede eritrosit görülmesi hematüriyi hemoglobinüri ve myoglobinüriden ayırır. Her mikroskop sahasında 1-2 adet eritrosit görülmesi normaldir. 5'den fazla eritrosit varlığı hematüri olarak tanımlanır.

Proteinüri

Normal koşullarda da idrarda protein bulunmaktadır. Sağlıklı çocuklarda günlük idrarla kaybedilen protein miktarları yenidoğanda 68-309, 1 yaşında 48-244, 4 yaşında 37-223, 10 yaşında 31-234, 16 yaşında 22-181 mg/m² olarak saptanmıştır. Bu proteinin yaklaşık yarısı plazma kaynaklı olup, albümin önemli bir kısmını oluşturur. Arda kalan yarısı da distal tübülde yapılan mukoprotein özelliğindeki Tamm-Horsfall proteinidir.

Günlük idrarla atılan proteinin miktarı anılan değerleri aştığında, pratik olarak 100 mg/m²/gün üzerinde ise proteinüriden söz edilir. Ultrafiltrata geçen albüminin normalde % 95'i tübüler hücreler tarafından geri emilmektedir. Glomerüllerden protein kaçağının oluşması ile ilgili hipotezler, glomerül duvarındaki por boyutlarının artması, glomerül duvarındaki negatif elektrik yükünün azalması ve glomerül içinden geçen plazmada protein yükünün artması şeklindedir. Ayrıca tübül ve idrar yollarında zedelenmeler sonucu ortaya çıkan ve idrara karışan doku proteini de proteinüriden sorumlu tutulmaktadır (55). Proteinüri:

- a. Fonksiyonel
- b. Glomerüler
- c. Tübüler
- d. Aşırı yüklenme

olmak üzere 4 grupta incelenir.

Fonksiyonel proteinüri glomerül kapillerindeki hemodinamik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar, geçicidir veya intermitan olabilir. Bazen glomerül hastalıklarının erken döneminde de proteinüri intermitan veya ortostatik proteinüri niteliğinde olabilir.

Glomerüler proteinüride süzme membranının plazma proteinlerine geçirgenliği artmıştır.

Tübüler proteinüride ise normal koşullarda glomerüler filtrata geçen küçük moleküllü proteinlerin reabsorpsiyonu bozulmuştur.

Aşırı yüklenme proteinürisi plazmadaki bazı küçük moleküllü proteinlerin miktarlarının aşırı artışı ile ilgilidir.

Glomerül ve tübülüs hastalıklarının hemen hepsinde proteinüri, yapılan bütün idrar tetkiklerinde saptanır (persistan proteinüri).

Selektif proteinüri: Büyük moleküllü bir proteinin (örneğin IgG) klirensi, albüminin klirensine oranlanarak protein selektivite indeksi hesaplanır. Bu oran 0.2'den büyükse proteinüri selektif değildir, oran 0.1'den küçükse proteinüri selektiftir. Minimal

lezyon hastalığında genellikle selektif proteinüri görülür. Selektif proteinüride albümin ve transferrin gibi proteinler molekül ağırlığı daha büyük IgG gibi proteinlere göre daha fazla kaybedilir. Selektif olmayan proteinürilerde idrardaki proteinler serumdan farksızdır.

İdrardaki protein düzeyi kalitatif, semikalitatif ve kantitatif olmak üzere 3 şekilde değerlendirilir. Kalitatif yöntemlerde dipstick veya sulfosalisilik asid testi kullanılabilir. Dipstick testinde öncelikle albüminüri saptanırken, sulfosalisilik asid kullanıldığında globülin gibi albümin dışı proteinlerin varlığı da belirlenebilir.

Dipstick yöntemi ile idrardaki protein;

eser: 20 mg/dl

(+): 50 mg/dl

(++): 200 mg/dl

(+++): 500 mg/dl

(++++): 1000 mg/dl veya daha fazladır.

Ağır hematüri, klorheksidin veya benzalkonium ve ph > 8 gibi etmenler yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

Semikantitatif yöntemle bir defada yapılan idrarda protein/kreatinin oranlarına bakılır. Bu oran (mg/mg) 2 yaşından küçükler için 0.5''den, büyükler için ise 0.2'den düşük olmalıdır. Bu değerlerden yüksek bulunduğunda proteinüri düşünülür. Masif proteinüride bu değer 2'nin üzerindedir.

Gün boyunca idrar toplanılarak 24 saatlik idrardaki protein miktarına kantitatif olarak bakılabilir. Normalde 4 mg/m²/saat altındadır. Yenidoğanlar için bu değer 12.5 mg/m²/saat olarak bildirilmektedir. Eğer 4-40 mg/m²/saat ise orta derecede veya nefritik düzeyde proteinüriden, 40 mg/m²/saat üzerinde ise nefrotik sendroma neden olabilecek düzeydeki nefrotik (masif) proteinüriden söz edilir (70).

İdrarda mikroalbümin

Mikroalbüminüri, rutin yöntemlerle saptanamayan, 30-300 mg (20-200 µg/dakika) düzeyinde ortaya çıkan albüminüridir. Dipstick yöntemi ile saptanamaz.

Glomerül bazal membranını hasara uğratan bütün glomerüler hastalıklarda albümin atılımı artar. Ayrıca ciddi tübüler hasarda da albümin geri emilimi azaldığı için idrarla atılımı artar. Mikroalbüminüri erken glomerüler hasarın saptanmasında önemli bir göstergedir. Örneğin diyabette mikroalbüminüri saptanması erken fazda renal hastalığın habercisidir ve bu hastalar iyi tedavi edilirse böbrek yetersizliğine gidiş engellenir. Ayrıca

hipertansiyon, kalp yetersizliği, obezite, hiperlipidemi, primer nefrotik sendrom, aşırı fiziksel aktivite ve alkol sigara tüketiminde mikroalbuminüri saptanabilir.

Albümin atılımı açısından her iki cins arasında farklılık yoktur. Albümin atılımı yaşla artar ve 15 yaşta en yüksek düzeye ulaşır. Sabahki ilk idrar örneğindeki kreatinin ve albümin konsantrasyonu 24 saatlik örneklerle çok iyi korelasyon gösterir. Gecelik albümin/kreatinin oranı 2 mg/mmol'den büyük olması albümin atılımının mikroalbumin sınırları içinde olduğunu iyi bir göstergesidir. Yüksek sensivite ve spesiviteye sahiptir. Mikroalbuminüri değerlendirmesi çoğunlukla birim dakika üzerinden yapılır, normal değeri 30-70 μ gr/dakikadır.

Albümin idrarda normal ısıda oldukça stabildir. Bu nedenle idrar örneğinin dondurulmasına gerek yoktur. Çoğu hastada kolayca ölçülür. Radioimmun-Assay yada nefelometrik yöntem ile çalışılabilir (71).

İdrar kültürü

Steril şartlarda alınan idrarda koloni sayısı 10.000 ml'den düşük ise bulaşma
10.000-100.000ml arası ise kuşkulu tekrar gerekli
100.000'den yüksek ise anlamlı bakteriüriyi gösterir.

Kan testleri

Böbrek işlevlerinin değerlendirilmesinde kan kreatinin, üre, kalsiyum, bikarbonat, Na, K, Cl düzeyleri yol göstericidir. Bu değerlendirme bazı maddelerin (üre, kreatinin vb.) kan konsantrasyonları ile bu maddelerin idrarla atılan miktarları ile birlikte dikkate alınarak yapılır. Üre klirensi, kreatinin klirensi, bazı maddelerin fraksiyonel atılım oranları gibi parametrelerin hesaplanması için kan düzeyleri ve idrarla atılan miktarların ölçümü gereklidir. Örneğin glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasında.

Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesi

Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla BUN, üre, kreatinin gibi biyokimyasal testler kısmen yararlı olmakla birlikte glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması ilk ve en önemli basamaktır. GFR böbreğin filtrasyon fonksiyonunu yansıtan bir testtir. En sık kullanılan birimi ml/dakikadır ve normal değeri 70-145 ml/dak/1.73m²'dir. Günlük pratikte GFR'i ölçmek için kullanılan yöntemler klirens prensibine dayanır. "Klirens" terimi genel anlamda, belli bir sürede, belli bir maddeden temizlenen plazma volümünü ifade eder. Klirens ölçümü için kullanılacak ideal bir madde dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, tubuluslardan sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, endojen ise sabit hızda üretilmeli ve

kolayca ölçülebilir olmalıdır. GFR ölçümünde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. İnülin klirensi GFR ölçümü için altın standarttır, ancak endojen değildir. Tc 99m ile işaretlenmiş DTPA, ⁵¹Cr EDTA, üre gibi maddeler de kullanılabilir.

Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg ve kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFH değerinden %15 daha fazladır; bunun nedeni kreatinin tübüler sekresyonudur. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler sekresyon oranı artar ve kreatininin klirensi GFR'dan daha yüksek değerler verir.

Kreatininin klirensi şu formüllerle hesaplanır.

24 saatlik idrar toplayarak ;

$$\text{Kreatininin klirensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin(mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)} \times 1.73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440 \times \text{Vücut yüzeyi (m}^2\text{)}} \\ (\text{ml/dakika}/1.73 \text{ m}^2).$$

Bu formül ile 2 saatlik, 4 saatlik gibi fraksiyonel idrarlarla da GFR hesaplanabilir.

Schwartz formülü:

$$\text{Kreatininin klirensi} = \frac{\text{Boy (cm)} \times k}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

k: vücut kas kitlesinden yararlanılarak hesaplanan bir sabitedir.

k> Prematürelerde : 0.35

1 yaş altında : 0.45

1-13 yaş : 0.55

3-21 yaş → kız : 0.57

→ erkek : 0.7

Üre klirensi de kısmen GFR değerini yansıtır. Diürez durumlarında filtre olan ürenin %40'ı, antiürez durumlarında % 70'i geri emilir. İdrarla günde yaklaşık 20-30 gr üre atılır. Üre klirensi 60-80 ml/dakika/1.73 m² dir. Kan üre miktarı birçok durumdan etkilendiği için artık kullanılmamaktadır (55).

Radyolojik Tetkikler

Böbrekleri ve üriner sistemi görüntüleyerek incelemek üzere kullanılan başlıca yöntemler; direk üriner sistem grafisi (DÜSG), intravenöz piyelografi (İVP), sistoüretrografi (SÜG), ultrasonografi (USG) ve radyonüklid araştırmalar (sintigrafi)'dir. Görüntüleme incelemelerinin önemli bir amacı üriner sistem enfeksiyonlarına zemin hazırlayan anatomik bozuklukların belirlenmesidir.

Ayrıca bu tetkikler dışında histopatolojik tanıyı belirlemek, hastalığın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve prognozunu belirlemek amacı ile böbrek biyopsisi de yapılmaktadır.

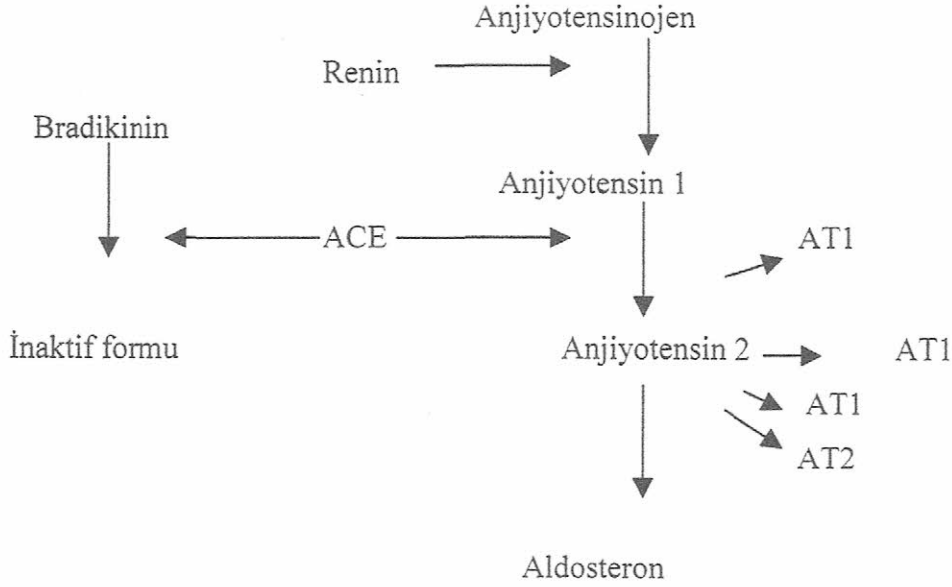
RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM (RAS)

Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) kan basıncını ve sıvı-elektrolit dengesini düzenleyen ana mekanizmalardan biridir. Aynı zamanda glomerüler hücre fonksiyonlarında rolü olduğu için renal hastalıkların seyrinde de etkisi olduğu düşünülmektedir. RAS anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin-I, anjiyotensin konverting enzim (ACE), anjiyotensin-II ve anjiyotensin-II reseptörlerinden oluşmuştur.

Renin böbrekte afferent arteriolun jukstaglomerüler hücrelerinde sentezlenir. Bu hücreler özellikle kan basıncı ve renal tübüler sıvıdaki sodyum, klor konsantrasyonundaki değişikliklere karşı çok duyarlıdır. Renin salınması daha çok baroreseptör etkiler aracılığı ile olur. Aynı zamanda sıvı hacmini ve sodyum klorür konsantrasyonunu azaltan faktörlerden herhangi biri de renin salınması uyarır. Ayrıca Jukstaglomerüler hücrelerde sonlanan renal sempatik sinirler beta adrenarjik reseptörleri kapsayan bir mekanizma ile, baroreseptör ve bahsedilen diğer etkilerden bağımsız olarak renin salınması üzerine etki ederler (72,73).

Karaciğerde sentezlenen bir alfa-2 globulin olan anjiyotensinojen reninin substratıdır. Renin anjiyotensinijene proteolitik bir etki yaparak bir dekaeptid olan anjiyotensin-I'i oluşturur. Akciğer, endotel hücreleri ve plazmada bulunan, bir dipeptilkarboksipeptidaz olan ACE, anjiyotensin-I'i fizyolojik açıdan aktif şekli olan anjiyotensin-II'ye dönüştürür. Bu basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. ACE aynı zamanda potent bir vazodilatör olan bradikini inaktive ettiği gibi, kallikrein sistemini de bloke eder (Şekil-2).

Şekil-2: Renin anjiyotensin sisteminin şematik gösterimi



Angiyotensin-II'nin görevleri ve renal hastalığın ilerlemesinde rolü

ACE'nin etkisiyle oluşan AT-II kan basıncını arterioller vazokonstriksiyona sebep olarak arttıran güçlü bir vasoaktif maddedir. Mezakimal hücrelerde bulunan AT-II reseptörlerine bağlanarak, bu hücrelerde ve afferent / efferent arteriollerde kontraksiyona neden olmaktadır (74). Ayrıca aldosteron üretimini uyarmakta, negatif geri uyarımla jukstaglomerüler hücrelerden renin çıkışını engellemektedir. AT-II glomerüler dolaşımı sınırlandırdığı gibi, proksimal tübülüste su ve sodyum emiliminde önemli derecede rol oynar (75).

AT-II'nin artması hipertansiyonun oluşmasına neden olabilmektedir. Tedavide kullanılan ACE inhibitörleri (ACEI) hem proksimal tübül reabsorpsiyonunu azaltır, hemde tübüloglomerüler geri tepkiyi dindirir ve GFR'de azalmaya sebep olur. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ACEI'nin renal hastalığın ilerlemesini de yavaşlattığını ortaya koymuştur (76,77). Bu etkilerini sistemik kan basıncını düşürmelerinden bağımsız olarak, daha ziyade AT-II oluşumunu azaltarak göstermektedirler (76,77). Proteinüride azalma ve glomerüler hemodinamiğin normalleşmesi ACEI tedavisinin yararlı etkilerine açıkça katkıda bulunsa da, yakın zamanda yapılan yığınla deneysel çalışma AT-II'nin böbrek üzerine bilinen klasik etkilerinin yanında, olasılıkla renal hastalığın ilerlemesine neden olan hemodinamik olmayan etkilerinin olduğunu düşündürmüştür (Tablo-4).

Tablo-4: Anjiyotensin-II'nin renal etkileri

- Klasik etkileri

Vazokonstriksiyon

Aldosteron salınımı

- Yeni belirlenmiş etkileri

Glomerüler filtrasyon hızını düzenleme

Tübüler transportu düzenleme

Ultrafiltrasyonu düzenleme

Mezankimal geri alımı ve makromoleküllerin oluşumunu uyarma

Glukoneogenez ve amonyum üretimini uyarma

- En son belirlenen etkileri

Renal büyüme faktörü etkisi

Kollojen üretimini uyarma

Nitrik oksit salınımını düzenleme

İmmünomodülatör etkileri

AT-II'nin bu hemodinamik olmayan etkileri ve renal hastalığın ilerlemesindeki rolü yakın zamanda detaylı olarak gözden geçirilmiştir (78,79)

Hücre kültürlerinde AT-II'nin ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini, glomerüler ve tübüler büyümeyi uyardığı gösterilmiştir (79,80,81,82). Hayvan deneyleri tübüler hipertrofi ve glomerüler hücre proliferasyonunun, hasar oluşumu sonrası kompensatuar mekanizmanın erken işareti olabileceğini göstermiştir ki, bu sonunda glomerüler skleroz ve tübüler fibroz ile karakterize kompensasyonun kaybolduğu cevapla sonlanabilir (83).

AT-II glomerüler endotel ve mezankimal hücre proliferasyonunu uyarmakta, mezankimal hücre proliferasyonu sonucu atrial natriüretik peptid ve NO sentezi öncüleri inhibe olmaktadır.

Bu peptid aynı zamanda böbrek intersitisyel fibroblastları, mezankimal ve düz kas hücrelerinde intersitisyel tipte kollojen ve fibronektin biyosentezini artırmaktadır. Bu etki transkripsiyonun artmasına bağlıdır (81). Hücre içi cAMP'i artıran ajanlar ve Pertussi toksini AT-II'nin tetiklediği protein sentezini ortadan kaldırmaktadır, bu da AT-I reseptörünün pertussi-toksini-duyarlı Gi proteinin etkisiyle adenil siklaz enzimi ile birleştiğini göstermektedir. Tübüler hipertrofinin kısmen AT-II'nin arabuluculuk ettiği

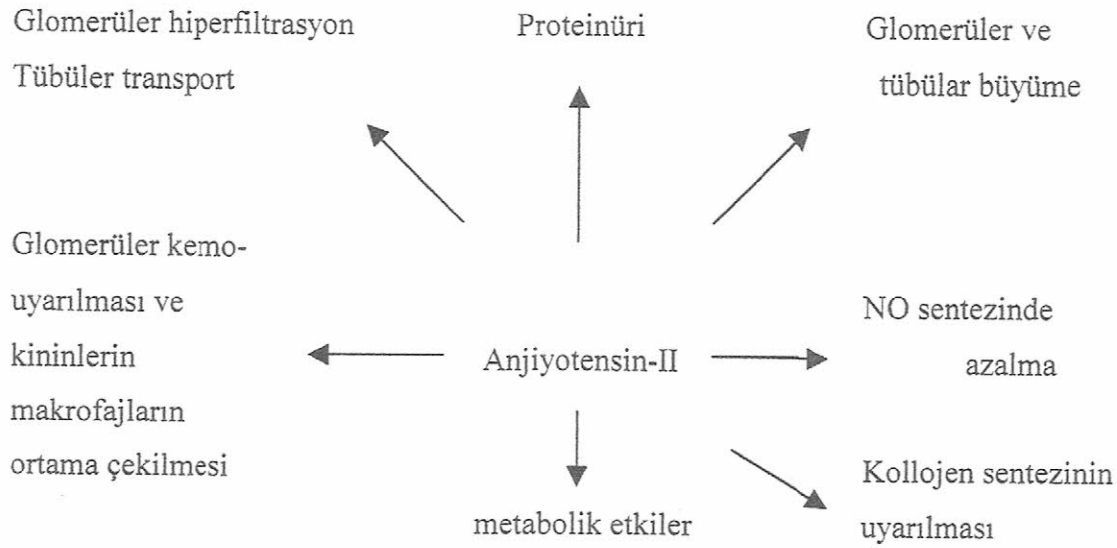
transkripsiyona ve TGF- β sentezine bağılı olduğunu ortaya koyan bu gözlem vazopeptidin böbrekte TGF- β 'yı indükleyebileceğini göstermektedir (79). Son dönemlerde yapılan araştırmalar TGF- β 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve ana büyüme faktörü gibi otokrin büyüme faktörlerinin, fibroblast proliferasyonunu parankim mekanizma ile etkileyebileceklerini göstermiştir. AT-II renal hücrelerde henüz tanımlanamamış olan bir faktörü uyarak parankim ve otokrin bezlerin yakınındaki hücreleri aktive edip lokal olarak sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olmaktadır (Tablo-5).

Yine yakın zamanda yapılan bir seri çalışma AT-II'nin monosit kemoatraktan protein-1 (MCA-1) ve RANTES gibi kemokinleri tetikleyerek böbrek üzerinde immünomodülatör etkisi olduğunu göstermiştir. Nitekim AT-II'nin kültüre edilmiş fare glomerüler hücrelerinde C-C kemokin alt ailesinin üyesi olan RANTES sentezini uyardığı gösterilmiştir (84,85).

Tablo-5: Anjiyotensin-II tarafından indüklenen sitokin ve büyüme faktörleri

Faktör	Hücre Tipi
Endotelin-1	Mezankimal hücre Glomerüler endotel Hücre
İnterlökin6	Mezankimal hücre
MCP-1	"
PAF	"
PAI	"
PDGF	"
RANTES	Glomerüler endotel hücre

Şekil-3: Glomerülaskleroz ve tübülointerstisyel fibroz nedenleri



Angiyotensin Konverting Enzim Geni

ACE içerisinde akciğer, vasküler endotel, kalp ve testislerin de bulunduğu geniş bir doku bölgesinde sentezlenir (86). Molekül ağırlığı karbonhidrat içeriğine bağlı olarak endotelial şekli için 140-160 kd iken testiküler şekli için 90-100 kd olduğu gösterilmiştir (87).

İnsan ACE geni 26 eksonludur ve 17. kromozom üzerine yerleşmiştir. 1990 yılında Rigat tarafından Southern Blot ve ACE cDNA kullanılarak tanımlanmış olup 16. intronda 278bp alu tekrar bölgesinin absence (delesyon-D) ve presence (insersiyon-I) polimorfizmi ile karakterize edilmiştir. ACE geninin Mendel kalıtımı şeklinde geçiş gösterdiği, allellerin plazma ACE seviyesi üzerindeki etkilerinin değişik olduğu gösterilmiştir. D allelini homozigot (DD) olarak taşıyan kişilerde serum ACE düzeyi yüksek bulunurken homozigot I (II) alleli taşıyanlarda düşük bulunmuştur (88,89).

Rigat ve ark.'nın 1990'da 80 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada ACE gen polimorfizmi ve ACE serum konsantrasyonu düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve DD genotipi taşıyan bireylerde serum konsantrasyonunun II ve ID genotipine göre yüksek olduğu gözlenmiştir (II 299.3 ± 49.0 , ID 392.6 ± 66.8 , DD 494.1 ± 88.3) (90).

Ayrıca farklı etnik gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda da ACE gen polimorfizmi farklı sonuçlar vermiştir (91,92,93). Guiseppe A. Sagnella ve ark. 1999'da

yaptıkları bir çalışmada beyazlar, Afrika kökenliler ve Güney Asyalı bireylerde ACE'nin etnik varyasyonlarını araştırmışlardır. Yapılan çalışmada Afrikalı ve beyazlarda benzer sıklıklar görülürken (II %18.4, ID %49.6, DD %32) Güney Asyalılarda II genotipinde artış görülmüştür (II %39.8, ID %41.8, DD %18.3) (91). Yapılan bazı çalışmalarda Asya toplumunda D alleli Avrupa toplumuna göre daha düşük bulunmakla birlikte bazı çalışmalarda da tersi bir durum söz konusu olmuştur.

ACE Gen polimorfizminin renal hastalıklarla olan ilişkisi

ACE gen polimorfizminin tanımlanmasını takiben patofizyolojisinde RAS'ın rolü olduğu düşünülen hastalıkların polimorfizmle ilişkisini araştıran çalışmalara büyük ilgi gösterilmiştir. Yapılan ilk çalışmalar ACE I/D polimorfizmi ile miyokard infarktüsü (MI) ve kardiovasküler hastalıklar arasında odaklanmış olup daha sonra gelişen moleküler biyolojik teknikler ile renal hastalıklarda da çalışılmaya başlanmıştır (94,95,96,97,98).

İlk raporlar miyokard enfarktüsü hastalarda D allelinin daha sık görüldüğünü rapor etmiştir. Sonraki çalışmalar bu bulgu ile tam uygunluk göstermese de yakın zamandaki literatürlerin metaanalizi D allelinin 1.26 od ratio ile iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Montgomery ve ark. egzersize yanıt olarak artan sol ventriküler kitle ile D alleli arasında ilişki olduğunu gösteren oldukça ikna edici kanıtlar göstermişlerse de bu konuda literatürde farklı sonuçlar vardır. D allelinin sol ventrikül kitlesindeki artışta ve ateroskleroz gelişimindeki etki mekanizması hala net değildir. Bununla beraber bazı çalışmalarda D alleli ile ilişkili olarak artmış doku ACE'nin daha fazla AT-II üretimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (99). Buradan yola çıkarak AT-II'nin vazopressör bir hormon olarak ve hücre büyümesi ile matriks üretiminin tetikleyicisi olarak, ateroskleroz ve sol ventriküler hipertrofisine katkıda bulunduğu sonucuna varabiliriz.

Kardiovasküler hastalıklardaki rolüne ek olarak patogenezinde RAS'ın rol aldığı diğer hastalıklarda da ACE genotipinin etkisi üzerine birçok çalışma vardır, özellikle de ilerleyici renal hastalıklarda. Çünkü AT-II sistemik ve glomerüler kan basıncını artırarak, intrinsik renal hücrelerin proliferasyonunu ve matriks üretimini artırarak renal hastalığın ilerlemesinde katkıda bulunuyor olabilir (100). Bu hastalarda ACE inhibisyonunun yararlı sonuç vermesi de bunu desteklemektedir.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar ACE genotipi ile çeşitli renal hastalıklar arasında bağ olduğunu (101,102) ve ilerleyici renal hastalığı olan hastalarda D allelinin daha sık olduğunu göstermiştir.

Fazlaca çalışmanın yapıldığı bir konu diyabetik nefropatidir. Freire ve ark. 1998'de diyabetik nefropatisi olan ve olmayan insüline bağımlı diyabet (IDDM) hastalarında ACE serum düzeylerini araştırmış ve II genotipi taşıyanlarda ACE aktivitesinin az, DD genotipi taşıyanlarda ise artmış olduğunu bildirmişlerdir (88). Fujisama'nın 4773 diyabetli Japon hastada yaptığı çalışmada D alleli diabetik nefropati ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (95). Yine Kuramoto ve ark. 1999'da insülin direnci görülen 62 Tip-2 diyabetli hasta da ACE gene polimorfizmi çalışmış ve ACE D alleli görülen hastalarda diyabetik nefropati görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Buda ACE geninin diyabetik nefropati oluşumu ve gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir (103). Üstündağ ve ark. Türk tip-1 diyabetli ve diyabetik nefropatili hastalarda ACE gen aktivite düzeylerini araştırmış, kontrollere göre ACE aktivitesini diyabetlilerde özellikle de diyabetik nefropatili hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (104).

Yudkin ve ark. 1997 yılında tip-2 diyabetli ve sağlıklı bireyler arasında ACE gen polimorfizmi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi incelemiş, ACE genotip dağılımı ile mikroalbuminüri arasında bir ilişki bulamamışlardır (105).

Otozomal dominant geçişli polikistik böbrek hastalığı olan bireylerde DD genotipine sahip olanlarda hipertansiyon gelişimi ve son dönem renal yetmezliğine ilerlemenin diğer genotiplere oranla daha genç yaşlarda ortaya çıktığı gözlenmiştir (106).

Fokal segmantal glomerüler sklerozlu Arap ve Yahudi çocuklarında yapılan çalışmada ACE II genotipi taşıyan olgularda hastalığın belirgin olarak yavaş ilerlediği görülmüş, II genotipinin koruyucu bir gösterge olabileceği, DD genotipinin ise hastalığın kötü sonuçlanmasıyla bağlantılı olabileceği kanısına varılmıştır (107).

Hunley ve ark. 1996 yılında ACE gen polimorfizmi ve IgA nefropatisi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve ACE I/D polimorfizminin IgA nefropatisinde renal fonksiyonlarda gerilemeye neden olduğunu belirtmişlerdir (108). IgA glomerulonefritli olgularda anjiyotensin-M235T, ACE gen ve AT-II tip1 reseptör polimorfizimlerini birlikte araştıran çalışmalarda ise söz konusu polimorfizmlerin progresyon ve proteinüri ile tek başına bir bağlantısının bulunmadığı ancak ACE DD ve AT-II MM genotiplerini taşıyan olgularda prognoz daha kötü seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulguya dayanarak angiotensin ve ACE gen lokuslarının IgA glomerulonefritli olgularda kronik renal yetmezliğe doğru ilerleyişin önemli belirleyicileri olabileceği görüşleri ileri sürülmüştür (109). Ancak IgA glomerulonefritli olgularda ACE inhibitörlerine 4-12 haftalık tedavi sonrası verilen cevabın

DD, ID ve II genotiplerinde aynı olduğu gözlenmiştir (110). Ayrıca transplante olmuş IgA glomerulonefritli olgularda ACE I/D polimorfiziminin transplant yaşamıyla bir bağlantısı olmadığı da gösterilmiştir (111).

HSP nefritinin histopatolojik bulguları IgA nefropatisindeki bulgularla hemen hemen aynı olduğundan ve bazı çalışmalarda ACE DD gen polimorfizmi ile IgA nefritinin hastalığın prognozu arasında ilişki saptandığından HSP nefrit'li hastalarda da ACE gen polimorfizmi çalışılmıştır.

1998 yılında Toshimasa Yoshioka ve ark. ACE delesyon polimorfizmi ile HSP nefriti arasındaki ilişkiyi incelemiş, DD genotipli hastalarda hafif ve orta derecedeki proteinürinin DI ve II genotipine sahip bireylerinkinden 5 kat fazla olduğunu bulmuşlardır (112). Buna karşın Amoroso ve ark.'nın 1998 yılında, Brodkiewicz ve ark.'nın 2000 yılında yaptıkları çalışmalarda ACE D/I polimorfizmi ile renal fonksiyonların bozulması arasında ilişki bulunmamıştır (113,114). En son 2004 yılında Zhou ve ark.'nın daha büyük hasta grubu ile yaptığı çalışmada ACE D allelinin HSP nefritinde hastalığın tekrarlaması, ilerlemesi ve kötüleşmesinde en azından kısmen rolü olduğunu gösterilmiştir (115).

ACE gen polimorfizminin diğer hastalıklarla ilişkisi

ACE gen polimorfizmiyle ilgili diğer çalışmalar daha çok diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları ilgilendirmektedir.

Estacio ve ark.'nın 1999'da 289 Tip-2 diyabetlide yaptıkları çalışmada sol ventriküler kitle (left ventricular mass, LVM) ve ACE genotipleri arasındaki ilişki araştırılmış ve ACE DD genotipine sahip olan erkeklerde LVM'in arttığı gözlemlenmiştir. Hipertrofik kardiomiopatiye DD genotipinin hipertrofinin artmasıyla bağlantılı olduğu ve bu hastalığa bağlı ani ölümlerin söz konusu genotipte daha fazla olduğu gözlenmiştir. Özellikle DD genotipinin hücrel ACE aktivasyonu sonucu miyokardial fibroz geliştirmekte ve bu olay atriyumlarda geliştiğinde hastalarda atrial fibrilasyon gözlenmektedir (116). Yapılan diğer çalışmalar erkekler üzerinde ACE D allelinin hipertansiyon riski ile ilgili olduğu görüşünü savunmuştur (117). Ayrıca Kafkas ve Japon ırklarında ACE DD genotipi taşıyan bireylerde koroner arter hastalığı riskinin arttığı rapor edilmiştir (111,118). Yine ACE DD genotipi bazı otörlerce koroner arter hastalığının altında yatan mutasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (119).

Diyabetli hastalarda lipoprotein düzeyleri ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmıştır (120,121). Ruiz ve ark. 316 insüline bağımlı olmayan diyabetli (NIDDM) hastada kardiyovasküler hastalıklar ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmış

ve ACE D allelini hipertansiyon ve lipid düzeylerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkların başlangıcıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (122). Katsuya ve ark. 1995 yılında 124 normal glikoz toleranslı ve 57 Tip-2 diabetli hastada ACE DD genotipi ile insülin rezistansı, glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi incelemiş iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (123).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Nisan 1998 – Mart 2004 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Dahiliye servisine yatan ve veya Çocuk Romatoloji ve Çocuk Nefroloji polikliniklerinden izlenen, yaşları 2.4-16.4 (ortalama 11.1 ± 3.5) arasında değişen 21 erkek, 21 kız toplam 42 renal tutulumu olan HSP nefritli hasta alındı.

Hastalarda HSP tanısı klinik, laboratuvar ve cilt biyopsi bulgularına dayanılarak konulmuştu. Tüm hastalar Amerikan Romatizmal Hastalıklar Birliğinin HSP tanısı için belirlediği kriterlerden en az ikisini taşıyordu (Tablo-6).

Tablo-6: Amerikan Romatizmal Hastalıklar Birliğinin HSP tanısı için belirlediği kriterler

Palpabl purpura
Yaşın 20'nin altında olması
Abdominal angina
Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi

** Yukarıdaki 4 kriterden en az 2'sinin olması tanı koymak için yeterli görülmüştür (4).*

Hastalar başvuru şikayetleri, başvurudan önceki 1-4 hafta içinde geçirilen enfeksiyon (ÜSYE, AGE vb), immünizasyon ve ilaç alım hikayesi açısından sorgulanmış, başvuru esnasında hastalarda ayrıntılı bir fizik muayene yapıp döküntünün tipi, eklem şişliği, hassasiyeti ve hareket kısıtlılığı, batin hassasiyeti, organomegali, lenfadenopati, kostovertebral açı hassasiyeti araştırılmış ve bulgular dosyalarına kaydedilmişti.

Hastaların tam kan sayımı, ASO, CRP, C3, RF, ANA, sedimentasyon değerleri, boğaz kültürü, immünglobülin değerleri, gaitada gizli kan, cilt biyopsi bulguları, etiyolojiye yönelik viral serolojileri yatış dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi. Şiddetli karın ağrısı ve/veya dışkıda gizli kan bulunanlarda gastrointestinal tutulum pozitif olarak kabul edildi. CRP 0.8 mg/dl üzeri, sedimentasyon 20 mm/saat üzeri, ASO 400 IU üzeri patolojik kabul edildi.

Hastalarımızın ilk başvuru ve takipteki renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yatış dosyalarında kayıtlı bulunan tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kanda üre, kreatinin, Na, K, Ca, P, total protein, albümin, kolesterol, trigliserid, 24 saatlik

idrarda protein düzeyi ile GFR değerlerinden yararlanıldı. Tablo-7'deki klinik bulgulardan en az birinin varlığı renal tutulum olarak kabul edildi.

Tablo-7: olgularımızda başvuruda veya izlemde saptanan renal tutulum olarak değerlendirilen klinik bulgular

İdrarda mikroalbümin/kreatinin oranı yüksekliği	0,895µgr/mg'ın üzerine olması
İzole mikroskopik hematüri	en az 2 kez her büyütme alanında 5'den fazla eritrosit görülmesi
Proterinüri	24 saatlik idrarda en az 2 kez 4mg/m2/sa üzeri proteinüri varlığı
Nefritik sendrom	azotemi, hipertansiyon ve oligüriden en az ikisinin hematüriye eşlik etmesi
Nefrotik sendrom	40mg/m2/saat üzeri masif proteinüri ve hipoalbüminemi (ödem eşlik ediyor veya etmiyor)

Üre ve kreatinin değerlerinin yaşa göre 95. persantilin üzerinde olması azotemi, idrar çıkışının 1ml/kg/gün'ün altında olması oligüri, tansiyon arteriyalin 95. persantilin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Hastalarımızdan nefrotik sendromu persiste eden veya renal fonksiyonları bozulanlarda renal biyopsi yapılmış, renal biyopside %50'den fazla kresent bulunanlara veya biopside %20'den fazla kresent bulunup renal fonksiyonlarında bozulma gözlenen hastalara immünosüpresif tedavi (steroid, azatioprin, siklofosfamid) verilmişti.

Hastaların renal tutulumlarının ağırlık derecesi aşağıdaki gibi sınıflandı ;

Hafif renal tutulum: mikroskopik hematüri varlığı ve veya idrarda mikroalbümin kreatinin oranında artış olması

Orta derecede renal tutulum: renal fonksiyonlarda bozulma olmadan veya nefrotik sendrom gelişmeden nefritik veya nefrotik düzeyde proteinüri varlığı

Ağır renal tutulum: nefrotik sendrom gelişmesi ve veya böbrek fonksiyonlarının bozulması

İlk başvuru veya takipte renal tutulumu olan bu hastalarımız, izlemde bulguları düzelmiş veya devam ediyor olsun minimum 6 ay maksimum 7.7 yıl, ortalama 3.0 ± 2.1 yıl

takip sonrası kontrole çağrılarak boy, tartı ve tansiyon ölçümleri dahil tam fizik muayeneleri yapıp, son renal fonksiyonları değerlendirilmek üzere tetkikleri istendi. Bu amaçla; tam kan sayımı, tam idrar tahlili, idrar kültürü ve kanda üre, kreatinin, Na, K, Ca, P, total protein, albümin, kolesterol, trigliserid düzeyleri bakıldı. 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, volüm, mikroalbümin ölçümleri yapıldı.

Tam idrar analizinde idrar densitesinde düşüklük, alkali veya asidik pH, nitrit ve kan pozitifliği, proteinüri ve hematüri araştırıldı. GFR, idrar toplama hatalarından kaynaklanabilecek yanlış değerlendirmeleri önlemek amacıyla Schwart's formülüne göre hesaplandı. İdrarda proteinüri düzeyi 4-10mg/m2/sa arası bulunanlarda test 2 kez daha tekrarlandı, toplam 3 değerden 2'sinin 4mg/m2/saat üzeri bulunması proteinüri kabul edildi. Kanda üre ve kreatinin değerlerinin yaşa göre 95. persantilin üzerinde olması, diğer biyokimyasal değerlerin yaşa göre üst sınırın üzerinde olması patolojik olarak değerlendirildi.

İdrarda mikroalbümin kreatinin oranının normal değerleri, S. Akkuş ve ark'nın sağlam Türk çocuklarında idrarda mikroalbümin / kreatinin değerlendirmesini yaptıkları çalışma esas alınarak, 0.00007-0.895 µgr/mg şeklinde belirlendi (122). Mikroalbümin bakmaktaki amacımız, hastaların glomerüler fonksiyonlarını daha hassas bir şekilde değerlendirerek, renal tutulum açısından asemptomatik görünen olguların gerçekte hafif de olsa renal tutulumlarının olup olmadığını saptamaktır.

Tüm hastalar bu değerlendirmeler sonrasında ACE gen polimorfizmi açısından araştırıldı ve gen polimorfizmlerine göre iki gruba ayrıldı;

Grup-I: ACE geninde delesyon (DD) alleleline sahip olanlar

Grup-II: ACE geninde heterozigot delesyon (ID) veya insersiyon (II) alleleline sahip olanlar

Buna göre 1. grupta 29, 2. grupta 13 hasta vardı.

Kanda üre, kreatinin, Na, K, Ca, P, ve idrarda kreatinin tayini biyokimya otoanalizatörü Olympus 5200 modeli ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapıldı. Mikroalbümin Sonomed biyokimya laboratuvarında Turbitimer yöntemi kullanılarak Roche firması Cobas-mira-S otoanalizörü ile 24 saatlik idrarda çalışıldı.

ACE gen polimorfizmi ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

ACE gen polimorfizmi bakılmasında kullanılan yöntemler

Periferik kandan DNA izolasyonu:

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri çalışma için falcon tüplerine aktarıldı. Üzerlerine 1/3 oranında lysis eklenerek +4°C'de 15 dk. bekletildi. Daha sonra 1500 rpm'de santrifüj edilip süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirildi. Üzerlerine tekrar 15-20 ml lysis eklenerek, örnekler +4°C'de 15 dk. bekletildi. Sonra 10 dk. 1500 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldı ve süspanse olan pellet üzerine 500µ %10'luk SDS, 75µ proteinaz K ve lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C'de su banyosunda bir gece inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 1 ml örnek başına 0,37 ml 9.5 M'lık amonyum asetat çözeltisi eklenip karıştırıldı, 3000 rpm'de 25 dk. santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarıldı ve üzerine 1:1 oranında %99'luk absölü alkol eklendi ve DNA'nın prepitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklenerek DNA mikropipet ucuyla alındı. DNA %75'lik alkolle yıkandı ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4°C'de saklandı (124).

DNA saflık tayini:

DNA örnekleri Tris-EDTA içerisinde 1/100 oranında sulandırıldı. 260nm'de DNA'nın, 280nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris-EDTA ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü. 260nm'de okunan absorbans / 280nm'de okunan absorbans oranından DNA'nın saflık tayini yapıldı. O.D.260 / O.D.280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan DNA'lar saf olarak kabul edildi.

DNA düzeylerinin hesaplanması:

Çift iplikli DNA'nın 260nm'de vermiş olduğu absorbans 50µg/ml'dir. Buna göre (125):

DNA konsantrasyonu (ng/µl): sulandırma katsayısı (100)XA260x50

PCR yöntemiyle DNA'da ACE gen bölgesinin çoğaltılması:

ACE gen bölgesi için kullanılan primer dizileri (5'CTG GAG ACC ACT CCC ATC CCT TCT 3'), (5'GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'), (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAT TAC 3'), (5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3')'dir. DNA örneklerinde ACE gen bölgesinin çoğaltılması için 50 ul hacminde PCR karışımı hazırlandı. Karışım 31.9 ul ddH₂O, 0.1 ünite Taq polimeraz enzimi, 5 ul Taq polimeraz enziminin çalışması için gerekli olan 10x reaksiyon çözeltisi, ACE gen bölgesine

özgü 10 pmol primer çifti, 200 Mmol deoksidinükleotid trifosfat karışımı (dNTP) içermektedir. DNA örnekleri yaklaşık 500 ng olacak şekilde PCR karışımına eklenmiştir.

Buharlaştırmanın engellenmesi için karışımın üzerine 50ul mineral yağ damlatılarak örneklerin Stratagene Mini Thermal Cycler'da PCR'ları yapıldı.

ACE DD fenotipinde örnekler ikinci kez PCR uygulandı. 2 ul'lik PCR karışımında 9.05 ul ddH₂O, 0.15 ünite Taq polimeraz enzimi, 2 ul 1010x reaksiyon çözeltisi, ACE gen bölgesine özgü 10 pmol primer çifti, 200 mM deoksidinükleotid trifosfat karışımı (Dntp) kullanılarak PCR reaksiyonu ortamı hazırlandı ve DNA örnekleri yaklaşık 500 ng olacak şekilde PCR karışımına eklendi. Üzerlerine 50 ul mineral yağ damlatılarak örneklerin Stratagene Mini Thermal Cycler'da birinci PCR koşullarında PCR'ları gerçekleştirildi (126).

PCR bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulu:

94°C'de 1 dakika denatürasyon, 56°C'de 1 dakika bağlanma, 72°C'de 2 dakika uzama olmak üzere 30 döngü olarak gerçekleştirilmiştir. PCR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için %3'lük agaroz jel hazırlandı. Örnekler agaroz jel elektroforezinde hazırlanmış olan jele tatbik edilerek 100 voltluk elektrik akımında yürütüldü ve polaroid kamera ile jelin fotoğrafı çekildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Ki kare (X^2) testi kullanıldı, Ki kare testinde herhangi bir gözdeki beklenen değer 5'den küçük olduğunda Fisher tam Ki kare testi uygulanarak p değeri verildi. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve %95 güven sınırları (%95 CI) verilmiştir. Allel hesaplamalarında gen sayma metodu, gruplardaki sayısal verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmada DD genotipine sahip hastalar ile ID/II genotipine sahip hastalar tanı yaşları, cinsiyet dağılımı, renal tutulumun ağırlık derecesi, proteinüri varlığı ağırlığı ve sürekliliği, hematüri varlığı ve ekstrarenal tutulumlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

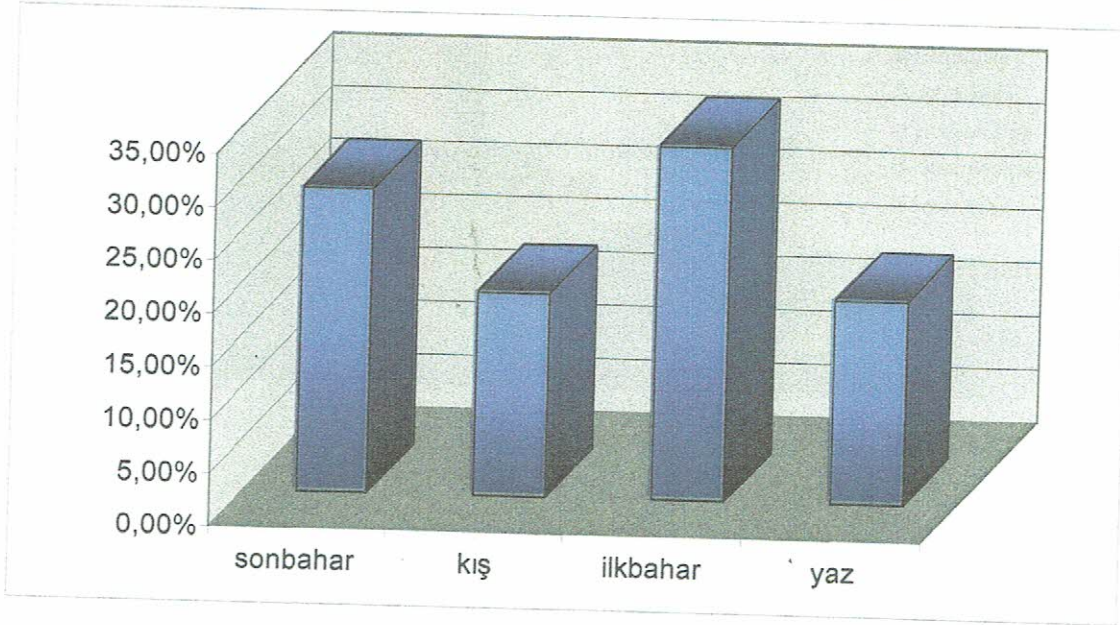
Renal tutulumu olan HSP'lı olgularımız Nisan 1998–Mart 2004 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Dahiliye servisine yatan ve veya Çocuk Romatoloji ve Çocuk Nefroloji polikliniklerinden izlenen toplam 42 hastaydı.

Hastaların tanı yaşı ortalama 8.2 ± 3.1 yıl olup, minimum 1 yıl maksimum 13.5 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların %69'unda tanı yaşı 7 yılın üzerindeydi. Vakaların 21'i erkek (%50), 21'i (%50) kız olup; erkek/kız oranı 1.0 olarak tesbit edildi. Takip süreleri minimum 6 ay, maksimum 7.7 yıl, ortalama 3.0 ± 2.1 yıldır.

Olguların 29'unda ÜSİYE (%69), birinde ise 1 ay önce olunmuş kızamık aşısı hikayesi vardı. 1 hastanın annesi çocukluk döneminde HSP geçirmiş, diğerlerinin aile hikayesinde özellik yoktu.

Başvuru tarihlerine göre hastalığın mevsimsel dağılımı incelendiğinde 14 vakanın ilkbaharda (%33.3), 12 vakanın sonbaharda (%28.6), 8 vakanın kış mevsiminde (%19) 8 vakanın ise yaz mevsiminde (%19) başvurduğu görüldü (Şekil-4).

Şekil-4: Olgularımızın başvuru tarihlerine göre HSP'da mevsimsel dağılım

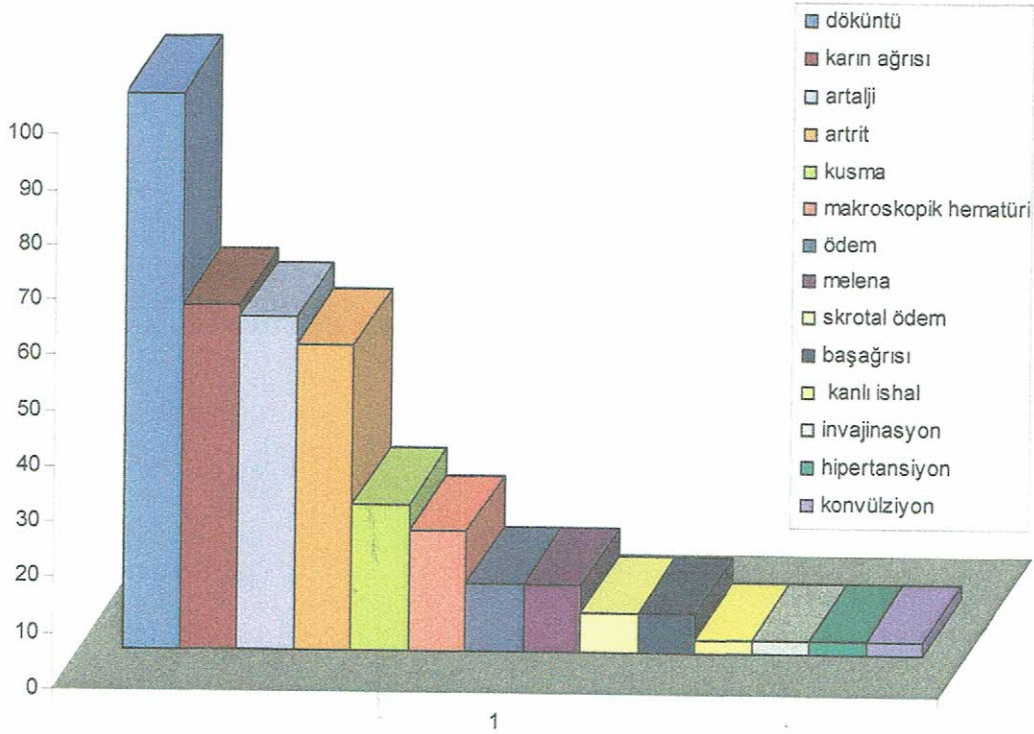


Hastalarımızdan 3'ü hastaneye hiç yatmadı. Hastaneye yatanlardan hafif ve orta renal tutulumu olanlarda yatış süresi minimum 2 maksimum 18 gün, ortalama 8.2 ± 4.3 gün

iken, ağır renal tutulumu olup renal biopsi yapılanlarda maksimum 89 minimum 16 gün, ortalama 49 ± 25.4 gündü.

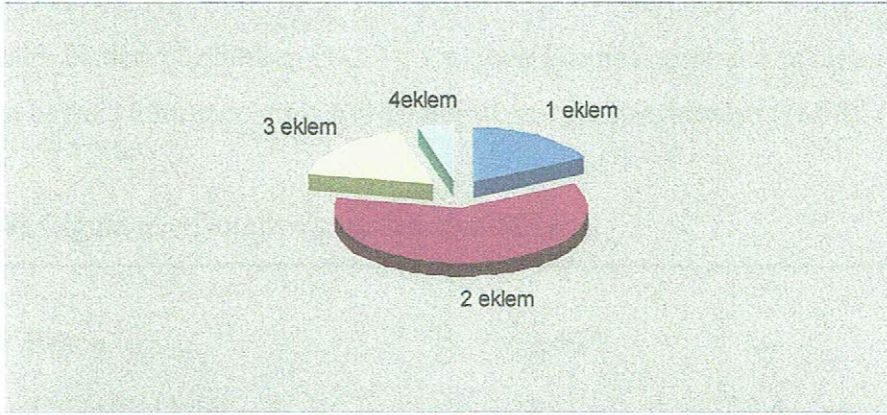
Başvuruda veya hastanede yatış esnasında hastaların 42'sinde döküntü (%100), 25'inde artralji (%59.5), 23'ünde artrit (%54.8), 26'sında karın ağrısı (%61.9), 11'inde kusma (%26.2), 5'inde melena (%11.9), 1'inde kanlı ishal (%2.4), 1'inde invajinasyon (%2.4), 9'unda makroskopik hematüri (%21.4), 1'inde hipertansiyon (%2.4), 5'inde ödem (%11.9), 3'ünde skrotal ödem (%7.1), 1'inde akut epididimoorşit (%2.4), 3'ünde baş ağrısı (%7.1) ve 1'inde konvülsiyon (%2.4) gözlemlendi (şekil-5).

Şekil-5: Olgularımızın klinik bulguları



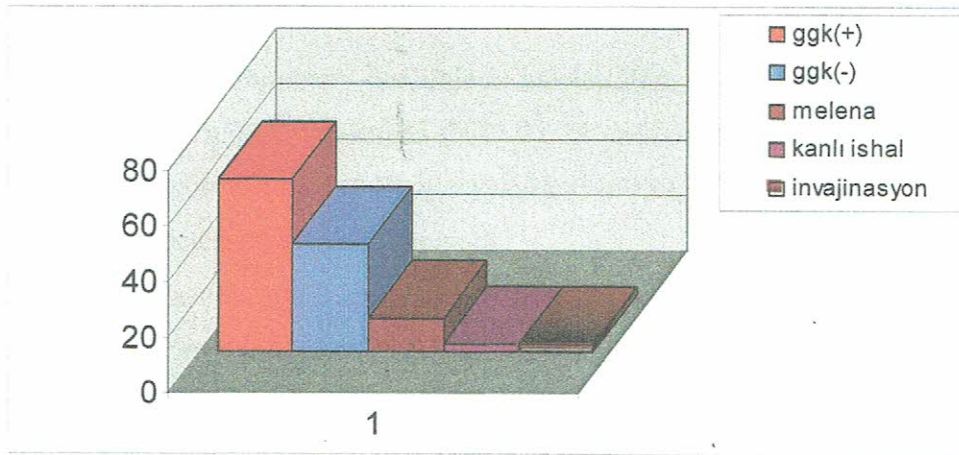
Olguların 25'inde (%59.5) eklem şikayeti varken, 23'ünde artrit mevcuttu. Artriti olanlarda ödem ve hareket kısıtlılığı saptandı, kızarıklık ve ısı artışı yoktu. 4 hastada 1 eklem tutulumu (%17.4), 14 hastada 2 eklem tutulumu (%60.9), 4 hastada 3 eklem tutulumu (%17.4) ve 1 hastada 4 eklem tutulumu (%4.4) gözlemlendi (şekil-6). Artritli hastaların 19'unda ayak bilekleri (%82.6), 6'sında el bilekleri (%26.1), 6'sında diz eklemi (%26.1) ve 3'ünde ise dirsek eklemi (%13.0) etkilenmişti.

Şekil-6: Olgularımızda tutulan eklem sayısı ve dağılımı



Hastaların 26'sında GIS tutulumu vardı (61.9); başvuruda 26'sında karın ağrısı (%61.9), 11'inde kusma (%26.2), 5'inde melena (%11.9), 1'inde kanlı ishal (%2.4) varken, izlemde 1'inde invajinasyon (%2.4) gelişti. Gaitada gizli kan (GGK) 24'ünde başlangıçta pozitifken (%57.1), 2'sinde sonradan pozitifleşti (%4.8). Toplam 16 hastada (%38.1) ise GGK negatif seyretti (Şekil-7).

Şekil-7: Olgularımızda gastrointestinal tutulum



Etiyolojiyi aydınlatmak için yapılan tetkikler ASO, boğaz kültürü, PA akciğer grafisi, sinüs grafisi, gaita direk bakısı, gaitada parazit ve serolojik incelemeden oluşuyordu. Tüm hastalarımıza PA akciğer ve sinüs grafisi çekilmiş, patoloji saptanmamıştı. ASO 9 hastada yüksek bulunmuştu (%21.4). 1 olguda kanda direk bakıda

leptospira (%2.4) görülmüş, 1 olguda mikoplazma IgM pozitif (%2.4), 1 olguda Ebstein Barr viral kapsid antijenine karşı IgM pozitif (%2.4) bulunmuştu. 1 olguda gaitada giardia intestinalis kistleri görülürken (%2.4), 1 olguda kızamık aşılama hikayesi vardı (%2.4). 2 hastanın boğaz kültüründe grup A β -hemolitik streptokok üremişti (%4.8). (Tablo-8).

Tablo-8: Olguların etiyolojiye göre değerlendirilmesi

Etken	n =27	%
ASO yüksekliği	9	2.4
Mikoplazma	1	2.4
Ebstein Barr Virus	1	2.4
Giardia İntestinalis	1	2.4
Kızamık aşısı	1	2.4
Grup A beta Streptokok	2	4.8
Leptospira	1	2.4
Etiyoloji saptanamayanlar	24	57.2

Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde 12'sinde lökositoz (%28.6), 18'inde normokrom normositer anemi (%42.9), 13'ünde trombositoz (%31) vardı. Akut faz reaktanlarından sedimantasyon 34'ünde yüksek (%80.9), CRP 22'sinde pozitif (%52.4). 22 hastada IgA yüksekliği (%52.4) saptandı.

Hastaların 30'unda izole veya proteinüriye eşlik eden hematüri (%71.4) varken, 9 hastada hematüri makroskopikti (%21.4). Vakaların 27'inde proteinüri mevcut; 20'sinde nefritik (%47.6), 7'sinde nefrotik düzeydeydi (%16.7).

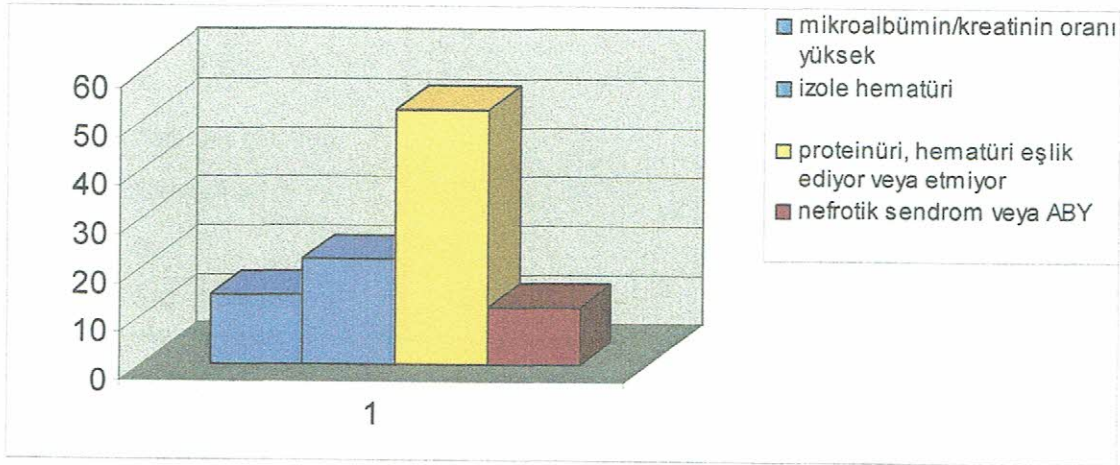
Hastaların 18'si tedavi almıştı (%42.9). Bunlardan 13'ü ciddi GIS tutulumu için sadece steroid almış, 5'i ciddi renal tutulumları için steroid, immün süpresif, ACEI ve antitrombotik tedavi almıştı. Diğerlerine destek tedavi uygulanmıştı.

İzlemde toplam 15 hastada atak gözlemlendi (%35.7). Atak olan hastaların 7'si erkek, 8'i kız olup erkek/kız oranı 0,88 bulundu. Atakların 15'inde döküntü (%100), 8'inde karın ağrısı (%53.3), 5'inde artalji (%33.3), 4'ünde artrit (%26.6) 3'ünde makroskopik hematüri

(%20) 1'inde ödem (%6.7), 9'unda GGK pozitifliği (%60) oldu. Bu hastalardan 9'unda 1 atak, 2'sinde 2, 2'sinde 3, 1'inde 4 ve 1'inde 6 atak gözlemlendi.

Hastalar renal tutulumlarının ağırlık derecesine göre gruplandırıldığında 15 hastada hafif tutulum (grup-A, %35.7), 22 hastada orta derecede tutulum (grup-B, %52.4), 5 hastada ciddi tutulum (grup-C, %11.9) söz konusuydu (şekil-9).

Şekil-8: Olgularda renal tutulum



Minimum 6 aylık takip sonucu hastaların 14'ünde bulgular düzelmiş (%33.3), 28'inde devam ediyordu (%66.7).

ACE gen polimorfizmi bakılan bu hastalardan 29'unda delesyon (DD) genotipi (%69), 7'sinde heterozigot delesyon (ID) genotipi (%16.7), 6'sında insersiyon (II) genotipi (%14.3) tespit edildi. Delesyon genotipine sahip olanlar grup-I, insersiyon veya heterozigot delesyon genotipine sahip olanlar grup-II olarak sınıflandırıldı.

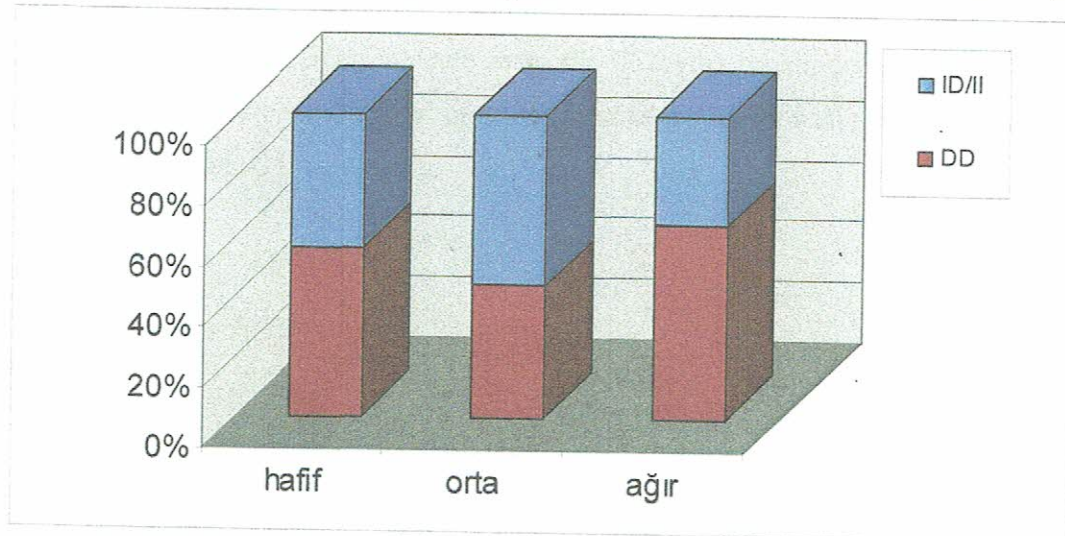
Grup-I'de 15'i erkek 14'ü kız toplam 29 hasta vardı. Tanı yaşları minimum 1 maksimum 13.5 yıl olup, ortalama 8.26 ± 3.1 yıldır. Takip süreleri minimum 6 ay maksimum 7.7 yıl olup, ortalama 3.34 ± 2.1 yıldır. Grup-II'de 6 erkek, 7 kız toplam 13 hasta vardı. Tanı yaşları minimum 3.3 yıl, maksimum 12.8 yıl olup, ortalama 7.92 ± 3.1 yıldır. Takip süreleri minimum 0.7 yıl, maksimum 7.7 yıl, ortalama 2.1 ± 1.9 yıldır. İki grup arasında tanı yaşları, cinsiyet dağılımı ve izlem süreleri bakımından istatistiksel bir fark görülmedi (tablo-9).

Tablo- 9: Grup-I ve grup-II'de tanı yaşları ve takip süreleri

Gen		Tanı yaşı	Takip süresi
Grup-I (DD)	ortalama	8,26	3,34
	n	29	29
	Std. deviyasyon	3,10	2,10
Grup-II (II+ID)	ortalama	7,92	2,11
	n	13	13
	Std. deviyasyon	3,10	1,90
Toplam	Ortalama	8,20	2,96
	n	42	42
	Std. deviyasyon	3,10	2,10

Grup-I'de 11 hastada hafif (%37.9), 14 hastada orta (%48.3), 4 hastada ciddi derecede renal tutulum (%13.8) gözlemlendi. Ciddi renal tutulumu olan hastalarda biyopsi yapılmış, 3'ünde grade-3B, 1'inde grade-5 kresentik glomerülonefrit bulguları saptanmıştı. Grup-II'de 4 hastada hafif (%30.1), 8 hastada orta (%61.5), 1 hastada ciddi derecede renal tutulum (%7.7) gözlemlendi. Ciddi renal tutulumu olan bu hastanın biyopsisinde grade-3A kresentik glomerülonefrit bulguları saptanmıştı.

Şekil-9: Renal tutulum ağırlığına göre belirlenen gruplar içinde ACE genotip dağılımı



Tablo-10 : Grup-I ve grup-II içinde renal tutulum ağırlığının dağılımı

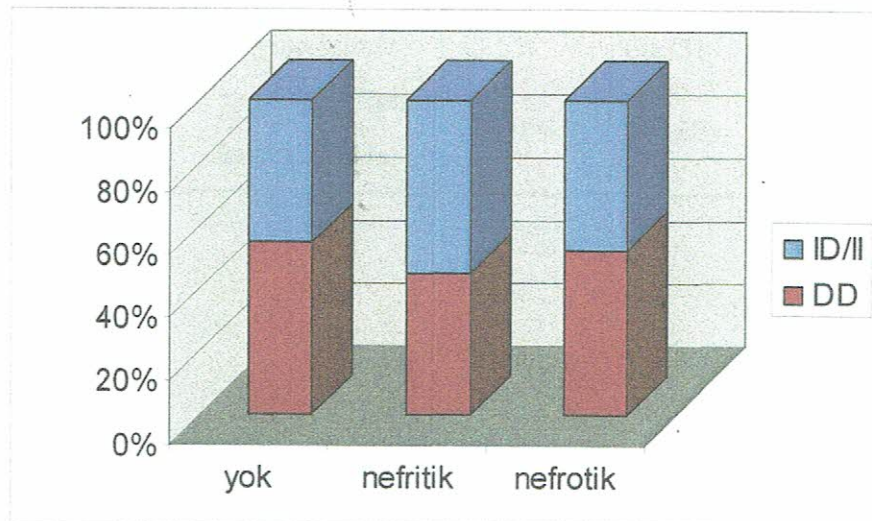
			Renal tutulum derecesi			toplam
			Hafif	Orta	Ağır	
Gen	Grup-I (DD)	n	11	14	4	29
		% grup içinde	37.9%	48.3%	13.8%	100.0%
		% kendi	73.4%	63.6%	80.0%	69.0%
		kategorisinde				
Toplam	Grup-II (II+ID)	n	4	8	1	13
		% grup içinde	30.1%	61.5%	7.7%	100.0%
		% kendi	26.7%	36.4%	20.0%	31.0%
		kategorisinde				
		n	15	22	5	42
		% grup içinde	35.7%	52.4%	11.9%	100.0%
		% kendi	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		kategorisinde				

Gruplar proteinüri varlığı ve ağırlığı açısından incelendi; Grup-I'de 11 hastada proteinüri yok (%37.9), 13'ünde nefritik düzeyde (%44.8), 5'inde nefrotik düzeyde proteinüri vardı (%17.2). Grup-II'de hastaların 4'ünde proteinüri yok (%30.8), 7'sinde nefritik düzeyde (%53.9), 2'sinde nefrotik düzeyde proteinüri vardı (%15.4). Gruplar arasında proteinüri varlığı ve ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo-11, şekil-10).

Tablo-11: Grup-I ve grup-II'de proteinüri varlığı, ağırlığı ve dağılımı

			Proteinüri			toplam
			yok	nefritik	nefrotik	
Gen	Grup-I (DD)	n	11	13	5	29
		% grup içinde	37.9%	44.8%	17.2%	100.0%
		% kendi kategorisinde	68.8%	68.4%	71.4%	69.0%
	Grup-II (II+ID)	n	4	7	2	13
		% grup içinde	30.8%	53.9%	15.4%	100.0%
		% kendi kategorisinde	31.3%	31.6%	28.6%	31.0%
Toplam	n		15	20	7	42
	% grup içinde		35.7%	47.6%	16.7%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Şekil-10: Proteinürisi olan ve olmayan hastalar içinde ACE genotip dağılımı

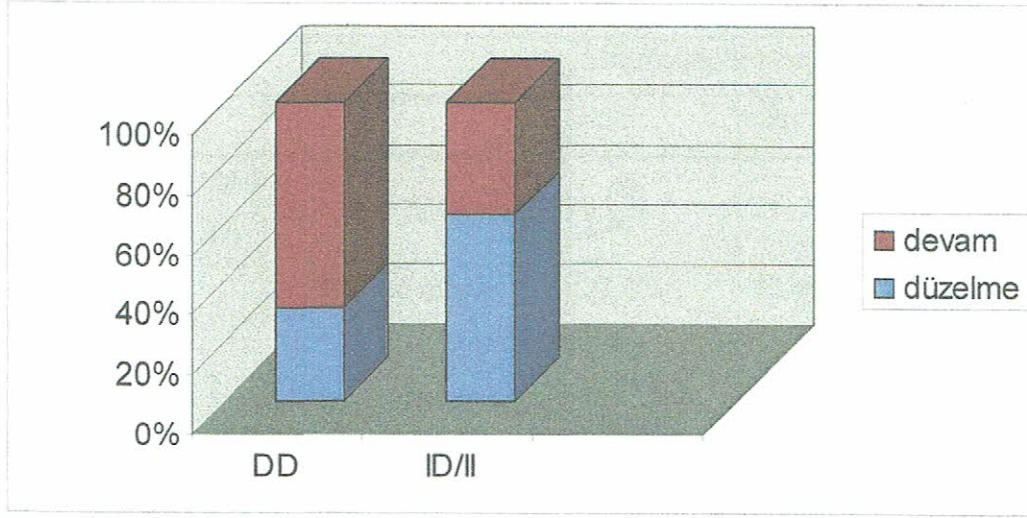


Gruplar proteinürinin sürekliliği açısından da karşılaştırıldı. En az 1 yıllık izlem sonunda Grup-I'de 5 hastada proteinüri düzelirken (%31.3), 11 hastada proteinüri devam ediyordu (%68.8). Grup-II'de 5 hastada proteinürisi düzelmiş (%62.5), 3 hastada proteinüri devam ediyordu (%37.5). İki grup arasında proteinüri düzelme oranları açısından fark olmakla birlikte, vaka sayıları az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi [ID veya II/ DD (OR): 3.667, (%95 CI 0.619- 21.73)]. (tablo-12, şekil-11).

Tablo-12: en az 1 yıllık takip sonrası proteinüri düzelme oranları

			proteinüri		toplam
			düzelme	devam	
Gen	Grup-I (DD)	N	5	11	16
		% grup içinde	31.2%	68.8%	100.0%
		% kendi kategorisinde	50%	78.6%	69.6%
	Grup-II (ID+II)	N	5	3	8
		% grup içinde	62.5%	37.5%	100.0%
		% kendi kategorisinde	50%	21.4%	30.4%
Toplam	n		10	14	23
	% grup içinde		43.5%	60.1%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0%	100.0%	100.0%

Şekil-12: en az 1 yıllık takip sonrası proteinüri düzelme oranları



Gruplar makroskopik, mikroskopik hematüri ve ekstrarenal tutulumlar açısından da karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tablo-13: Grup-I ve grup-II’de makroskopik hematüri

			Makroskopik hematüri		Toplam
			Yok	Var	
Gen	Grup-I (DD)	n	22	7	29
		% grup içinde	75.9%	24.1%	100.0%
		% kendi kategorisinde	66.7%	77.8%	69.0%
	Grup-II (II+ID)	N	11	2	13
		% grup içinde	84.6%	15.4%	100.0%
		% kendi kategorisinde	33.3%	22.2%	31.0%
Toplam	n		33	9	42
	% grup içinde		78.6%	21.4%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0%	100.0%	100.0%

Tablo-14: Grup-I ve grup-II'de mikroskopik hematüri

			Mikroskopik hematüri		Toplam
			yok	var	
Gen	Grup-I (DD)	n	8	21	29
		% grup içinde	27.6%	72.4%	100.0%
		% kendi kategorisinde	61.5%	67.7%	69.0%
	Grup-II (II+ID)	n	3	10	13
		% grup içinde	23.1%	76.9%	100.0%
		% kendi kategorisinde	23.1%	32.3%	30.1%
Toplam	n		13	31	42
	% grup içinde		28.6%	71.4%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0%	100.0%	100.0%

Tablo-: Grup-I ve grup-II'de eklem tutulumu

			eklem tutulumu (artrit)		Toplam
			Yok	var	
Gen	Grup-I (DD)	n	12	17	29
		% grup içinde	41.4%	58.6%	100.0%
		% kendi kategorisinde	63.2%	73.9%	69.0%
	Grup-II (ID+II)	n	7	6	13
		% grup içinde	53.8%	46.2%	100.0%
		% kendi kategorisinde	36.8%	26.1%	31.0%
Toplam	n		19	23	42
	% grup içinde		45.2%	54.8%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0%	100.0%	100.0%

Tablo-: Grup-I ve grup-II'de gastrointestinal tutulum

			Gastrointestinal tutulum (GGK)				Toplam
			Yok	kontrolde pozitif	yatışta pozitif	melena	
Gen	Grup-I (DD)	n	12	1	11	5	29
		% grup içinde	41.4%	3.4%	37.9%	17.2%	100.0%
		% kendi kategorisinde	75.0%	50.0%	61.1%	83.3%	69.0%
	Grup-II (ID+II)	n	4	1	7	1	13
		% grup içinde	30.8%	7.7%	53.8%	7.7%	100.0%
		% kendi kategorisinde	25.0%	50.0%	38.9%	16.7%	31.0%
Toplam	n		16	2	18	6	42
	% grup içinde		38.1%	4.8%	42.9%	14.3%	100.0%
	% kendi kategorisinde		100.0 %	100.0%	100.0 %	100.0%	100.0%

TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpura (HSP) küçük kan damarlarını tutan IgA vaskülitidir. Prognozu renal tutulum belirlemektedir. Günümüze kadar hastalığın prognozistik kriterlerini belirlemek amacı ile, böylece renal tutulumda erken müdahale etmek mümkün olacaktı, çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak hala kesin prognozistik kriterler belirlenememiştir.

1983 yılında Austin HA 3rd ve ark. çocuklarda renal biyopside %50'den fazla kresenti olanlarda veya hipertansiyon, azotemi, oligüri ve veya hipoproteinemi gibi kliniklerle komplike olan nefrotik sendrom gelişen hastalarda böbrek yetmezliği riskinin arttığını belirtmişlerdir (127).

1992'de Jardim ve ark. renal biyopside fibroz kresent oluşumunun, fibrosellüler kresent oluşumuna göre kötü prognozla daha fazla ilişkili olduğunu, ancak prognozun etkilenen kresent yüzdesine bağlı olmadığını bildirmişlerdir (52).

1989'da Chiou ve ark. hipertansiyonun renal tutulumun iyi bir göstergesi olduğunu ortaya koymuşlardır (128). 1999'da Scharer ve ark. tecrübelerinden çocuklarda HSP nefritinde ilk başvuruda renal yetmezlik gelişiminin tek başına en iyi prognozistik faktör olduğunu belirtmişlerdir (129).

2000'de Ronkainen ve ark. çocukluk döneminde HSP geçiren ve renal tutulumu olan 56 hastanın renal biyopsilerini 24 yıl sonra tekrarlamış, bunun sonucunda ciddi renal semptomları olan tüm HSP'lı çocuk hastaların erişkin dönemde de uzun süre takip edilmesi gerektiğini vurgulamış ve yine tüm kadınların çocukluk döneminde hafif renal tutulumları olsa dahi gebelik dönemi ve sonrasında yakından takibini önermişlerdir (130). Ronkainen ve ark. 2003'de kendi çalışma serilerine göre, nefrotik düzeyde proteinürisi olan HSP nefritli hastalarda morbiditenin yüksek olduğunu ve bu hastalarda yakın takip gerektiğini belirtmiş, ayrıca tedavinin biyopsi bulgularına göre değil hastanın kliniği baz alınarak düzenlenmesi gerektiğini işaret etmişlerdir (131).

2003 yılında Kawasaki ve ark. prognozistik faktörler olarak nefrotik sendrom gelişimi, azalmış faktör 13 aktivitesi, hipertansiyon ve başvuruda renal yetmezlik gelişimini göstermişlerdir (132). Ayrıca aşikar bir şekilde kanlı dışkı gelişmesi, kalıcı döküntüler de renal hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (51).

Tüm bu çalışmalarla bir yandan prognozistik faktörler belirlenmeye çalışılırken, bir yandan da neden HSP hastalarının bazılarında renal tutulum olmazken, bazılarında hafif, bazılarında ise son dönem böbrek yetmezliğine götürecek derecede ciddi renal tutulum olduğu sorusuna cevap aranmıştır. Nefritli hastalarda ilerleyici renal hastalığa götüren risk

faktörlerine baktığımızda ne multifokal tutulumun ne de ekstrarenal tutulumunun ağırlığının renal histolojiyi veya prognozu etkilediğini görüyoruz. HSP'de renal tutulumu duyarlılık hakkında hâlâ az şey bilinmektedir.

Renal transplantasyon yapılan HSP nefritli hastalardan gelen raporlara göre HSP'ya duyarlılık oluşturan bazı genetik faktörler olduğu anlaşılmıştır (133). Yine HSP'lı hastaların diğer aile fertlerinde HSP veya HSP ile IgA nefriti gözlenmesi bunu desteklemektedir (134,135). Bu gözlemler ışığında HSP'da renal tutulumda genetiğin rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır.

HSP hastalarında HLA class III bölgesi bakılmış genetik çalışmalar vardır; Yahudilerde HSP hastalarında homozigot C4B null allelinin sıklığının arttığı rapor edilmiş (136), yine diğer kontrol popülasyonlarına göre C4 gen delesyonu sıklığının fazla görüldüğü Koreli ve Japon hastalarda bu kanı kesinleştirilmiştir (137,138).

Bununla beraber HLA class II geni de HSP nefriti için risk faktörü olarak görülmektedir. Japon hastalarda DQA1*0301 sıklığının arttığı görülmüştür. İtalyan hastaların alındığı kolektif bir çalışmada HLA class-II geni çalışılmış, italyan HSP nefritli hastalarda DRB1*01 ve DRB1*11 daha sık olduğu, DRB1*07'nin ise daha az görüldüğü gösterilmiştir (139).

Son çalışmalar anjiyotensin konverting enzim D/I gen polimorfizminin renal hastalıkların ve HSP nefriti gibi çocukluk çağında kronik glomerulonefritin sık bir nedeni olan HSP nefriti ile benzer histopatolojik bulguları paylaşan IgA nefropatisinin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (101,108, 140-144).

Bu son çalışmalarla renin-angiotensin sisteminin patogeneizde sorumlu tutulması oldukça dikkat çekicidir. Gerçekten de ilerlemiş glomerüloskleroz bulgusu ile karakterize ilerleyici renal hastalık immunolojik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişiyor görünmektedir. HSP'da renal hasarın ilerlemesi ile ACE DD genotipi, diğer bir deyişle AT-II düzeyi arasında ilişkinin olduğu kanıtlanırsa, DD genotipine sahip olan renal tutulumlu hastalarda ACE inhibitörleri ile erken tedavi hatta profilaktik tedavi gündeme gelecektir. Bazı çalışmalar DD genotipinin IgA ve Henoch-Schönlein nefritlerinde ilerleyici renal hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kesinleştirmiş (112,141), bazıları ise hem IgA hemde Henoch-Schönlein nefritinde ilerlemiş renal hastalık ve DD genotipi arasında bir bağ kuramamıştır (113,145). Bu çalışmalardaki en büyük problem hastalığın nadir görülmesi nedeniyle çalışma gruplarındaki hasta sayısının az oluşudur.

Bizde buradan yola çıkarak çalışmamızda çocukluk çağı Henoch-Schönlein purpura nefritinin klinik seyri ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza 42 renal tutulumu olan HSP'lı hasta aldık. Hastalarımızda tanı yaşı ortalama 8.15 ± 3.05 yıl olup, literatürle uyumlu olarak renal tutulumu olmayan HSP hastalarına göre yüksekti. Balmelli ve ark. 139 vakalık hasta serisinde 60 hastada renal tutulum (%43.1) saptamış, renal tutulumda ortalama yaşı 6.6 olarak tespit etmişlerdir (146). Ece ve ark. yaptıkları 61 vakalık çalışmada 7 yaş ve üstü HSP'lı hastaların %57.8'inde renal tutulum bildirmiş, bu yaş grubundaki hastaların daha uzun takibini önermişlerdir (147). Kaku ve ark. yine HSP'lı çocuklarda 7 yaş ve üzerinde renal tutulumun daha sık görüldüğü bildirmişlerdir (69). Literatürdeki birçok çalışmada da renal tutulumun yaşla birlikte arttığı, büyük çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir (146,148).

Hastalarımızın 21'i erkek (%50), 21'i (%50) kız olup; erkek/kız oranı 1 olarak tesbit edildi. Oysa literatürde HSP'da genel olarak erkek/kız oranı 1.5-2/1 olarak bildirilmektedir (25-29). Ancak bu farklılık hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalarımızın başvuru tarihlerine göre HSP'nin mevsimsel dağılımı incelendiğinde 14 vakanın (%33.3) ilkbahar, 12 vakanın (%28.7) sonbahar, 8 vakanın (%19) kış, 8 vakanın (%19) ise yaz mevsiminde başvurduğu görüldü. Literatürde ilkbahar ve kış mevsimlerinde HSP sıklığının arttığı bildirilmiştir. Sticca ve ark. İtalya'dan bildirdikleri 98 vakalık serinin epidemiyolojik analizinde insidansın baharda arttığı göstermişlerdir (48). Amerikan Romatoloji Birliğinin bildirdiğine göre insidans kışın artmaktadır (4,5). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak başvurular en sık bahar mevsimindeydi.

Hastaların çoğunda karakteristik palpable purpura denilen deri döküntüleri vardır (1,5). Bizim çalışmamızda olguların tümünde daha çok alt ekstremiteler ve gluteal bölgede olmak üzere palpable purpuralar gözlemlendi.

Başvuruda veya hastanede yatış esnasında hastaların 25'inde artralji (%59.5), 23'ünde artrit (%54.8), 26'sında karın ağrısı (%61.9), 11'inde kusma (%26.2), 5'inde melena (%11.9), 1'inde kanlı ishal (%2.4), 1'inde invajinasyon (%2.4), 9'unda makroskopik hematurisi (%21.4), 1'inde hipertansiyon (%2.4), 5'inde ödem (%11.9), 3'ünde skrotal ödem (%7.1), 1'inde akut epididimorşit (%2.4), 3'ünde baş ağrısı (%7.1) ve 1'inde konvülsiyon (%2.4) gözlemlendi (şekil3). Balmelli C. ve ark.'nın 1974-1993 yılları arasında

izledikleri toplam 139 hastada %79 eklem tutulumu, %66 karın ağrısı, %60 ateş, %49 döküntü, %43 renal tutulum, % 7.9 skrotal ödem, %2.1 nörolojik tutulum, %0.7 üreterit gözlenmiştir (146). Fischer PJ ve ark.'nın 119 vakalı serisinde %76 eklem tutulumu, %76 GİS tutulumu, %54 renal tutulum, %17orşit, %2 kas içi kanama, %2 koagülasyon defekti görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda da hastalarda klinik bulguların dağılımı benzer oranlarda bulundu.

Olgularımızın 29'unda ÜSYE (%69), birinde 1 ay önce olunmuş kızamık aşısı hikayesi vardı. Literatürde vakaların 2/3'ünde geçirilmiş bir ÜSYE sonrası HSP geliştiği bildirilmektedir. Bulgularımız bununla uyumluydu. Literatürdeki deneysel ve klinik veriler immün sistemin patogeneizde rol oynadığı ve immün komplekslerin tetiği çektiği yönündedir. HSP'nın ÜSYE enfeksiyonunu takip etmesi bu mekanizmaya dayandırılabilir (1,17,57,58).

Etiyolojiyi aydınlatmak için yapılan tetkiklerde ASO 9 hastada yüksek bulunmuş (%21.4), 2 hastanın boğaz kültüründe grup A β -hemolitik streptokok üremiş (%4.8), 1 olguda kanda direk bakıda leptospira (%2.4) görülmüş, 1 olguda mikoplazma IgM pozitif (%2.4), 1 olguda Ebstein Barr viral kapsid antijenine karşı IgM pozitif (%2.4) bulunmuş, 1 olguda ise gaitada giardia intestinalis kistleri görülmüştü (%2.4). Sticca ve ark.'nın İtalya'dan bildirdikleri 98 vakalık seride, %16 hastada streptokoksik boğaz kültürü pozitif bulunmuştur (58). Literatürde boğaz kültüründe Grup A β -streptokok görülmesi %5-30 olarak bildirilmektedir (1,3,27). Al-Sheyyab ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada ASO titresi yüksek olan vakaların (HSP) %27 oranında olduğunu belirtmişlerdir (13). Ayoub ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise vakaların %39'unda ASO titreleri yüksek bulunmuştur (150). Hastalarımızda literatürde bildirildiğinden daha az oranda boğaz kültüründe Grup A β -streptokok üremiş (%4,8), ASO titresi yüksekliği daha az oranda saptanmıştır, bu da çalışmamızın retrospektif oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Demirci ve ark.'nın yaptığı çalışmada Entamoeba histolitica trofozoidine bağlı HSP vakası bildirilmiştir (22). Bizim 1 olgumuzda Entamoeba histolika kistleri görüldü.

İzlemde toplam 15 hastamızda atak gözlendi (%35.7). Balmelli'nin yaptığı 139 vakalık HSP serisinde 10 vakada (%7.1) atak görülmüştür (146). Bizde atak sayısının yüksek olması çalışma grubumuzun sadece renal tutulumu olan hastalardan oluşması ve hasta sayımızın az olması ile ilgili olabilir.

Literatürde vakaların %70'inde GİS tutulumu vardır (1). Bizim hastaların 26'sında GİS tutulumu vardı (61.9); başvuruda 26'sında karın ağrısı (%61.9), 11'inde

kusma (%26.2), 5'sinde melena (%11.9), 1'inde kanlı ishal (%2.4) varken, izlemde 1'inde invajinasyon (%2.4) gelişti. Gaitada gizli kan (GGK) 24'inde başlangıçta pozitifken (%57.1), 2'sinde sonradan pozitifleşti (%4.8). Balmelli ve ark.'nın izledikleri toplam 139 hastada %66 GİS tutulumu bildirilirken, Fischer ve ark.'nın 119 vakalı serisinde, %76 GİS tutulumu mevcutmuş (146,149). Hastalarımızdaki gastrointestinal tutulum literatürle uyumluydu. HSP'lı olguların %2-6'sında cerrahi girişim gerektiren invajinasyon, obstrüksiyon, yaygın bağırsak nekrozu ile beraber perforasyon gelişebileceği bildirilmiştir (1,2). Literatürde HSP'nın cerrahi yönünü değerlendiren bir çalışmada, HSP'lı 110 çocuktan 12'sine laparotomi uygulandığı, bunlardan 6'sına apandektomi yapıldığı bildirilmiştir (151). Bizim 1 olgumuza invajinasyon nedeniyle cerrahi müdahale yapıldı.

Hastaların laboratuvar bulguları literatürle uyumluydu. 12'sinde lökositoz (%28.6), 18'sinde normokrom normositer anemi (%42.9), 13'ünde trombositoz (%31) vardı. Akut faz reaktanlarından sedimantasyon 34'ünde yüksek (%80.9), CRP 22'sinde pozitif (%52.4). Literatürle uyumlu olarak hastaların yaklaşık yarısında IgA yüksekliği (%52.4) gözlemlendi (31). Hastalarda serum kompleman (C3) düzeyi normal, anti-nükleer antikor (ANA) ve Romatoid Faktör (RF) negatif saptandı.

Hastaların tümüne cilt biyopsisi yapılmış, histolojik ve immünolojik olarak lökositoklastik vaskülit tanısı konmuştu.

Hastalarımızdan 6'sında idrarda mikroalbümin kreatinin oranında artma, 9'unda izole mikroskopik veya makroskopik hematüri, 20'sinde nefritik düzeyde proteinüri, 7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri gelişmişti. Hastalar renal tutulumlarının ağırlık derecesine göre gruplandırıldığında 15 hastada hafif tutulum (grup-A, %35.7), 22 hastada orta derecede tutulum (grup-B, %52.4), 5 hastada ciddi tutulum (grup-C, %11.9) söz konusuydu. Sönmez F ve ark.'nın 66 HSP'lı vaka çalışmasında 3 yıllık takip sonunda 15 hastada minör idrar bulguları, 4'ünde aktif renal hastalık ve 1'inde renal yetmezlik gelişmişti (152).

HSP'da hematüri renal tutulumun en yaygın semptomudur. Bizim çalışmamızda da hematüri en sık görülen renal bulguydu. Hastaların 30'unda proteinüri var veya yok hematüri vardı (%73.8). 24 hastada (%80) ilk başvuruda hematüri varken, 5'inde (%16.7) ilk 3 aylık dönemde, 1'inde (%3.3) 7. ayda gelişmişti. 9 hastada makroskopik hematüri vardı, bunun da sadece 2'si izole 7'si proteinüri ile birlikteydi. Takip sonunda hastaların 18'inde hematüri düzelmişti (%58.1). 16'sında (%88.9) ortalama 5.8 ± 4.8 ay sürmüş, 2'sinde (%11.2) ise yaklaşık 3 yıl sürmüştü.

Hastaların 27'sinde hematüri eşlik ediyor veya etmiyor proteinüri vardı (%64.3). 21'inde nefritik düzeyde (%77.8), 6'sında nefrotik düzeydeydi (%22.2). 20'sinde (%74.1) ilk 3 ay içinde proteinüri gözlenirken, 7'sinde (%25.9) minimum 6 ay, maksimum 3 yıl, ortalama 17.1 ± 11.7 ay sonra ortaya çıkmıştı. En az 1 yıldır takip edilen proteinürlü 24 hastaların 10'unda proteinüri düzelmiş (%41.7), 14'sinde devam ediyordu (%58.3). 9'unda ortalama 2.2 ± 2.2 ayda düzelmiş, 1'inde 20 ay sürmüştü.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 7 hastanın 4'ünde nefrotik sendrom, 1'inde nefrotik sendrom ve akut böbrek yetmezliği gelişmiş, 2'sinde klinik olarak bir problem olmamıştı.

Goldstein ve ark.'nın 78 vakalık çalışmasında 23.4 yıllık izlem süresinde ciddi renal semptomları %44 olarak bulunmuş, sadece hematüri, proteinüri yada her ikisinde olanların oranı %72 olarak saptanmıştır (153).

Ronkainen ve arkadaşlarının ortalama takip süresi 24 yıl olan 52 vakalık serisinde başlangıçta renal tutulumları olmayan bütün hastalarda iyi sonuçlar elde edilmiş. Başlangıçta şiddetli HSP nefriti olan 20 hastanın 7'sinde (%35), orta derecede renal semptomu olan 27 hastanın 2'sinde takip sonunda renal fonksiyon bozukluğu saptanmıştı. Bu vaka serisinde kötü prognoz için kadınlarda rölatif risk 5.0 gösterilirken, erkeklerde 2.0 bulunmuştu. Gebeliği komplikasyonlu olan 7 hastanın 5'inde hafif renal tutulum tespit edilmiş, bu nedenle başlangıçta renal semptomları hafif bile olsa kadınların gebelik süresi ve sonrasında dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (131).

Bizim ciddi renal tutulum görülen 5 olgumuzun literatüre zıt olarak 3'ü erkek 2'si kız hastaydı. Bu olgularımızın renal biyopsilerinde 1'inde kresentik grade-5, 3'ünde grade-3B, 1'inde grade-3A kresentik glomerülonefrit bulguları saptanmıştı. Kötü prognoz için öngörülen histolojik bulgular; glomerüldeki yüksek oranda kresent veya segment oluşumu, subepitelyal elektrodens birikimler, lead shot denilen mikropartiküllerin ekstraselüler bulunmasıdır. Glomerüllerin yarısından fazlasında kresent oluşmuş çocuklarda risk yüksektir (%47), erişkinde kresent oranı %50'den düşük olsa bile kötü gidiş devam etmektedir (155,156).

Hiçbir olgumuzda kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmedi. HSP takibinde özelleşmiş merkezlerin çalışmalarında nefritin renal yetmezlik yada son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı %12-19 olarak bildirilmektedir. Ancak diğer merkezlerde bu oran %0-3 arasında değişmektedir (130,153,154). Literatürde KBY gelişme riski ocuklarda

%18, erişkinde %28 olarak belirtilmektedir. Diyaliz programına alınan çocukların %3-15'inde neden HSP'ya bağlı böbrek tutulumudur (2,3,14).

Başlangıçta renal tutulum açısından asemptomatik olan 6 hastamızda minimum 8 ay, maksimum 2.5 yıl sonra nefritik düzeyde proteinüri saptandı. Bu da HSP'lı hastaların başlangıçta renal tutulum bulguları olmasa dahi uzun dönem takiplerinde semptomatik hale gelebileceğini desteklemektedir.

Renal tutulumun erken teşhisi için rutin renal tetkiklerden ziyade mikroalbümin gibi daha hassas tetkiklere ihtiyaç vardır. Hastanemizde HSP tanısı ile izlenen asemptomatik hastaların taranması ile 6 hastada idrarda mikroalbümin kreatinin oranı yüksekliği tespit ettik. Ancak bu hastalarda ilk kez idrarda mikroalbümin bakıldığından, öncesinde idrarda mikroalbümin varlığı veya yokluğu hakkında fikrimiz yoktu.

Tedavide daha çok semptomatik yaklaşıldı, istirahat ve destek tedavisi uygulandı. Eklem tutulumu olan hastalara NSAID'lar verildi. Şiddetli gastrointestinal semptomları olan 13 hastaya 2mg/gün prednisolon verildi, hastaların semptomlarında belirgin düzelme gözlemlendi. Ciddi renal tutulumu olan 5 hastadan 1'ine steroid+ACEI, 1'ine pulse steroid+ACEI, 1'ine pulse steroid+antiagregan, 2'sine pulse steroid+immünsüpresif ajan+ACEI+antiagregan verildi. İnvaginasyon gelişen 1 olguya ise cerrahi müdahale yapıldı. Hastalarımızın tamamı tedavi sonrası klinik remisyona girdi, ancak 1 hastada rekürrens gözlemlendi. Bu hastada 2. kombine tedavi sonrası tekrar remisyona sağlandı. Sönmez ve arkadaşlarının 66 vakalık çalışmasında %51 hastaya semptomatik tedavi, %27.2 hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı (152). Birçok teröpatik girişime rağmen HSP nefriti kortikosteroid, immünsüpresif ajanlar gibi tek ilaçla tedaviye genelde rezistans kalır. Tedavide yaygın olan i.v. metilprednisolon pulse tedavisi, çok sayıda kombine tedavi yada şiddetli vakalarda plazma değişimi tedavisidir (157,158,159).

Renal tutulumu olan bu hastalarımızın hepsinde ACE gen polimorfizmi bakıldı. 29'u DD genotipine (%69), 7'si ID genotipine (%16,7), 6'sı II genotipine (%14,3) sahipti. Allel dağılımı D allelinde %77.4, I allelinde %22.6 şeklindeydi.

İlk kez 1997 yılında Hatemi ve ark. Türkiye'nin farklı yerlerinden aldığı sağlıklı 100 kişide genotip dağılımını araştırmış; II genotipini %17.9, ID genotipini %46.2, DD genotipini %35.9 olarak bulmuş ve D allel sıklığını %59 olarak tespit etmişlerdir (160). 1998 yılında Araz ve ark. 107 kişilik sağlıklı gruptan 47'sinde DD genotipi (%43.9), 47'sinde ID genotipi (%43.9), 13'ünde II genotipi (%12.3) tespit etmişler, D allel sıklığını %61.2 bulmuşlardır (161). Yine 2003 yılında İşbir ve ark. 86 kişilik sağlıklı grupta %42.4

DD genotipi, %37.6 ID genotipi, %20 II genotipi tespit etmiş, D allel sıklığını %61.2 olarak bulmuşlardır (97).

Bizim grubumuzda D allel sıklığı %77.4 olup şu ana kadar sağlıklı Türk toplumunda yapılan çalışmalardan elde edilen sıklıktan belirgin derecede farkla yüksekti. 2004 yılında Zhou ve arkadaşlarının Tayvan'da 103 HSP nefritli hasta ve 100 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada HSP nefriti olan çocuklarda DD genotipi sıklığını önemli derecede yüksek bulmuşlardır ($p<0,01$) (115).

Bu bulguya rağmen renal tutulumu olmayan HSP'lı hastalarda ACE gen polimorfizmi bakamadığımız için, D allelindeki bu baskınlığın HSP ile mi yoksa renal tutulumla mı ilişkili olduğunu bilemiyoruz. Renal tutulumu olmayan HSP'da ACE gen polimorfizmi ile ilgili yurtdışından yayınlanmış bir çalışma henüz yoktur. Türkiye'de yapılan tek çalışma 2000 yılında Söylemezoğlu ve ark.'nın 7'si renal tutulumu sahip 32 HSP'lı Türk çocukta yaptığı çalışmadır ki, çalışma grupları oldukça küçüktür (162). Buradaki hastaların 2'sinde DD genotipi, 27'sinde ID genotipi, 3'ünde II genotipi tespit edilmiş, ancak renal tutulumu olanlarla olmayanlar arasında allel sıklığı açısından fark bulunamamıştır. Yine aynı hasta grubu renal hastalık geliştirme riskleri açısından klinik verilere dayanılarak yüksek ve düşük risk grubu şeklinde 20 ve 12 kişilik gruplara ayrılmış, aralarında allel dağılımı açısından karşılaştırılmış. Ancak bu gruplarda da allel dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada hasta grubunda renal tutulumu olan hasta sayısı oldukça az, ayrıca hastalardaki allel dağılımı bizim hastalarımızdakinden oldukça farklıdır. Bu çalışma baz alındığında DD genotipi bizdeki grupta renal tutulumla ilişkili görünmektedir.

Çalışmamızda ID veya II genotipine sahip hastalarımızın sayısı az olduğundan hastalarımızı DD genotipine sahip olanlar ve ID/II genotipine sahip olanlar olarak 2 grup altında topladık. Buna göre grup-I'de 29 hasta, grup-II'de 13 hasta vardı. İki grup arasında tanı yaşları, cinsiyet dağılımı ve takip süreleri açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Hastalarımızın renal tutulum derecelerini klinik bulgularına göre hafif, orta ve ciddi renal tutulum olarak belirledik. Buna göre izole mikroskopik hematürisi veya idrarda mikroalbümin kreatinin oranı yüksek olanları hafif, nefritik veya nefrotik düzeyde proteinürisi olup nefrotik sendromu gelişmeyenleri orta, nefrotik sendromu gelişen veya başvuruda akut böbrek yetmezliği olan hastaları ciddi renal tutulum olarak belirledik.

DD genotipine sahip grup-I ve ID/II genotipine sahip grup-II içinde renal tutulum derecelerinin dağılımına baktığımızda grup-I'de 11 hastada hafif (%37.9), 14 hastada orta

derece (%48.3) 4 hastada ciddi renal tutulum (%13.8) vardı. Grup-II'de hastaların 4'ünde hafif (%30.1), 8'inde orta derece (%61.5), 1'de (%7.7) ciddi renal tutulum vardı. Bulgular istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı.

Hasta grupları proteinüri varlığı ve ağırlığı açısından da karşılaştırıldı. Grup-I'de 11 hastada proteinüri yok (%37.9), 13 hastada nefritik düzeyde (%44.8), 5 hastada nefrotik düzeydeydi (%17.2). Grup-II'deki hastaların 4'ünde proteinüri yok (%30.8), 7'sinde nefritik düzeyde (%53.9), 2'sinde nefrotik düzeydeydi (%15.4). proteinüri varlığı ve ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gruplar proteinürinin sürekliliği açısından da karşılaştırıldı. En az 1 yıllık izlem sonunda Grup-I'de 5 hastanın proteinürisi düzelirken (%31.3), 11 hastanın proteinürisi devam ediyordu (%68.8). Grup-II'de 5 hastanın proteinürisi düzelmiş (%62.5), 3 hastada proteinüri devam ediyordu (%37.5). İki grup arasında fark olmakla beraber, hasta sayımız az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Makroskopik hematüri dağılımına bakıldığında grup-I'de 7 hastada (%24,1), grup-II'de 2 hastada (%15,4) makroskopik hematüri vardı, ancak bu veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar mikroskopik hematüri varlığı ve eklem tutulumu açısından karşılaştırıldı, yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bazı yayınlarda karın ağrılı olan hastalarda 4 kat, kanlı dışkılaması olan hastalarda 7.5 kat renal tutulum riskinin arttığı belirtilmiş (56), aşikar bir şekilde kanlı dışkı gelişmesi renal hastalık gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir (163). Hastalarımızın 26'sında GIS tutulumu vardı (%61.9), ancak ne hastaları renal tutulum ağırlığına göre ayırdığımız üç grupta ne de genotiplerine göre belirlediğimiz iki grupta gastrointestinal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik.

Çalışmamızda hasta sayımızın az olması, 3 genotipteki hasta dağılımının orantısız olması ve takip sürelerimizin kısa olması bizi sınırlayan etmenlerdi. Nitekim çocukluk çağı HSP'sında renal fonksiyonlardaki bozulmanın klinik bulguların ortaya çıkışından 23 yıl sonrasına kadarki süre zarfında ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (153). Ayrıca çalışmanın retrospektif olması da bizi sınırlayan diğer bir etmen olabilir. DD genotipine sahip HSP hastalarının erken kaybedilmesi seçici olarak yüksek riskli DD genotipli hastaların kaybedilmesine neden oluyor olabilir.

Dudley ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda non-DD'nin DD'ye oranı 2:1 olarak düşünüldüğünde iki gruptaki benzer farklılıkları belirlemede %80 güvenirliliği sağlamak için proteinüri ve veya renal yetmezlik gelişen DD veya non-DD sahip 672 hastaya ihtiyaç

olduğunu belirtmişlerdir (164). Ancak hastalığın nadir olduğu düşünüldüğünde böyle büyük bir çalışma olası görünmemektedir. Bu belli merkezlerin kolektif çalışmasını gerektirmektedir.

HSP nefritli hastalarda ACE gen polimorfizmi ile ilgili ilk çalışma 1998 yılında İtalya'dan gelmiştir (113). Amoroso ve ark. 20 yıla kadar izledikleri 37'si çocuk toplam 82 renal tutulumu olan HSP'lı hastayla yaptıkları çalışmada hastaların 22'sinde DD (%26.8), 51'inde ID (%62.2), 9'unda II (%11.0) genotipi saptamış, ACE gen polimorfizminin HSP nefritli hastalarda ve kontrol grubundaki dağılımı arasında önemli bir fark gözlememişlerdir. Yine bu çalışmada DD genotipi, kötü prognozu işaret eden hipertansiyon ve kresentik nefritle ilişkili bulunmamıştır. Sonuçta HSP nefriti gelişimindeki riskin ACE genin D/I polimorfizmi ile ilişkili olmadığını, sistemik vaskülitte rolü olan farklı polimorfik genlerin HSP nefritini ve seyrini daha sıkı bir şekilde kontrol ediyor olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yine aynı yıl Yoshioka ve ark. ACE gen polimorfizminin HSP nefritinde etkisini araştırmak için yaşları 4-15 yıl arası değişen 40 HSP ve 79 IgA nefritli hastayı çalışmaya almışlardır (112), hastalarda plazma ACE aktivitesini DD genotipinde non DD'ye göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Hastaların başvuruındaki ilk klinik bulguları 3 genotipte farklı bulunmazken, başvurudan 4-8 yıl sonra HSP nefritli hastalarda DD genotipinde orta ve ağır derece proteinüri (500mg/m²/gün) ID ve II genotiplerindekinden en az 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Yine 4-8 yıl izlem sonunda proteinürisi düzelenler DD genotipinde II genotipi ile karşılaştırıldığında daha az sayıda olduğu saptanmıştır. Proteinüri dışında sistolik ve diyastolik kan basınçları, hematüri derecesi, kreatinin kleransı gibi diğer klinik parametreler her üç genotipte ve her iki nefrit tipinde farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada HSP nefritli hastalarda DD genotip sıklığı Japon popülasyonuna göre yüksek bulunmuş, ancak renal tutulumu olmayan HSP'lı hastalarda yapılmış bir çalışmaları olmadığından bunun HSP ile mi yoksa renal tutulumla mı ilişkili olduğunu açıklayamamışlardır.

2000'de Dudley ve ark. 31 HSP nefritli hastada yaptıkları çalışmada 4 hastada II genotipi, 17 hastada ID genotipi, 15 hastada DD genotipi belirlemişlerdir. Genotiplerine göre hastalar gruplandırılmış, ancak DD genotipi ile ilerleyici renal hastalık veya ciddi renal tutulum arasında bir ilişki saptanamamıştır. Sonuçta hasta sayılarının az, hastaların tanı yaşlarının küçük ve takip sürelerinin de kısa olduğunu vurgulanıp, bu sonuçlarla net bir şey söylenemeyeceğini belirtmişlerdir (164).

Yine Nisan 2000'de Brodkiewicz ve ark. yaşları 5.5-19.5 arası değişen 24 hastada yaptıkları çalışmada böbrek fonksiyonları ile ACE gen polimorfizmi arasında bağlantı kuramamışlardır. Bununla birlikte hasta sayılarının az olduğunu vurgulayarak ACE gen polimorfizminin, HSP'da renal tutulumun görülmesi ve hastalığın ilerlemesindeki rolünün açığa çıkarılması için yeterli sayıda hasta ile daha fazla çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (114).

Bu konuda en büyük hasta grubu ile yapılan çalışma 2004'de Zhou ve ark.'nın yaptığı çalışmadır (115). 103 HSP nefritli hasta ve 100 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmış, HSP nefritinin oluşumu, ciddiyeti ve prognozu ile ACE delesyon / insersiyon polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış, aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- HSP nefritli çocuklarda DD genotipi sıklığı önemli derecede yüksek bulunmuş ($p<0,01$).
- DI genotipi renal yetmezlik gelişen hastalarda daha sık görülürken ($p<0,05$), DD genotipi özellikle makroskopik hematürisi ve ağır proteinürisi olanlarda yüksek bulunmuş ($p<0,05$).
- Biopsi yapılan 21 HSP nefritli hastada daha sık olarak mezankimal proliferasyon görülürken, ciddi histopatolojik biopsi bulguları olan çocuklarda (grade- 4,5,6) DD genotipi daha sık görülmüş
- Takipte remisyona giren 32 HSP nefritli çocukta II genotipi daha sık görülmüştür.

Bu sonuçlar ışığında, ACE genotipinde delesyon genotipi çocukluk çağı HSP'da nefrit gelişimi ve ilerlemesinde en azından kısmen bir role sahip olabileceği kanısına varılmıştır.

Biz çalışmamızda ACE gen polimorfizmi ile HSP nefritinin seyri ve ilerlemesi arasında ilişki saptayamadık, oysa gerçekte çok sayıda çalışma vasküler hastalıkların doğal seyrinin belirlenmesinde anjiyotensin-II, nitrik oksit gibi lokal üretilen vazoaktif maddelerin önemli olduğunu göstermektedir (165).

Burada renal fonksiyonların bozulması ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki bulamamız hasta sayımızın az olması, takip süremizin kısa olması, farklı genotip gruplarında hasta sayılarının orantısız dağılımı ve çalışmanın retrospektif olması ile ilişkili olabilir.

SONUÇLAR VE ÖZET

Çalışmamızda renal tutulumu olan HSP'lı hastalarda renal tutulumun ilerlemesi ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

HSP nefriti tanısı ile çalışmaya alınan hastalar 1998 Nisan -2004 Mart tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Dahiliye kliniğine yatan veya Çocuk Romatoloji ile Çocuk Nefroloji polikliniklerinden izlenen toplam 42 hastaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımı, ASO, CRP, sedimantasyon, C3, RF, ANA, boğaz kültürü, immünglobülinler, gaitada gizli kan, cilt ve renal biyopsi bulguları ve etiyolojiye yönelik viral serolojileri yatış dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımızın renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tam idrar tetkiki, idrar kültürü, üre, kreatinin, Na, K, Ca, P, 24 saatlik idrarda protein değerlerine bakıldı.

En az 6 aylık takip sonunda hastalar tam kansayımı, tam idrar tahlili, idrar kültürü, üre, kreatinin, Na, K, Ca, P, 24 saatlik idrarda Na, K, Ca, P, kreatinin, mikroalbümin, protein ölçümleri yapılarak tekrar değerlendirildi ve ACE gen polimorfizmi araştırıldı.

Yaptığımız çalışmada aşağıda özetlenen sonuçlar elde edildi;

1. Olguların ortalama tanı yaşı 8.2 ± 2.1 olup, minimum 1, maksimum 13.5 yaş arasında değişmekteydi.
2. Vakaların 21'i erkek (%50), 21'i (%50) kız olup; erkek/kız oranı 1 olarak tespit edildi .
3. Takip süreleri ortalama 3.0 ± 2.1 yıl olup, minimum 6 ay, maksimum 7.7 yıldır.
4. Hafif ve orta derecede böbrek tutulumu olanlarda hastanede yatış süresi minimum 2 maksimum 18 gün, ortalama 8.2 ± 4.3 gün iken, ağır böbrek tutulumu olup biyopsi yapılanlarda maksimum 89 minimum 16 gün, ortalama 49 ± 25.4 gündü.
5. HSP'nın mevsimsel dağılımını incelemek için olguların başvuru tarihlerine bakıldığında başvuruların en sık bahar mevsimlerinde olduğu görüldü.
6. Olguların 29'unda ÜSYE (%69) hikayesi vardı.
7. Olguların klinik bulguları sıklık sırasına göre 42'sinde döküntü (%100), 26'sında karın ağrısı (%61.9), 25'inde artralji (%59.5), 23'ünde artrit (%54.8), 11'inde kusma (%26.2), 9'unda makroskopik hematüri (%21.4), 5'inde melena (%11.9), 5'inde ödem (%11.9), 1'inde kanlı ishal (%2.4), 3'ünde skrotal ödem (%7.1),

- 3'ünde başağrısı (%7.1), 1'inde hipertansiyon (%2.4), 1'inde invajinasyon (%2.4), 1'inde akut epididimoorşit (%2.4) ve 1'inde konvülziyon (%2.4) şeklindeydi.
8. 15 olguda atak gözlendi (%35.7). Atakların 15'inde döküntü (%100), 8'inde karın ağrısı (%53.3), 5'inde artalji (%33.3), 4'ünde artrit (%26.6) 3'ünde makroskopik hematüri (%20) 1'inde ödem (%6.7) mevcuttu.
9. Etiyolojiyi aydınlatmak için yapılan tetkiklerden ASO 9 hastada yüksek bulunmuştu (%21.4). 1 olguda kanda direk bakıda leptospira (%2.4) görülmüş, 1 olguda mikoplazma IgM pozitif (%2.4), 1 olguda Ebstein Barr viral kapsid antijenine karşı IgM pozitif (%2.4) bulunmuştu. 1 olguda gaitada giardia intestinalis kistleri görülürken (%2.4), 1 olguda kızamık aşılama anemnezi vardı (%2.4). 2 hastanın boğaz kültüründe grup A β -hemolitik streptokok üremiştii (%4.8).
10. Olguların böbrek tutulumları değerlendirildiğinde; 6 hastada yalnızca idrarda mikroalbümin kreatinin oranında artma, 9'unda izole mikroskopik veya makroskopik hematüri, 20'sinde hematüri var veya yok nefritik düzeyde proteinüri, 7'sinde nefrotik proteinüri vardı.
11. nefrotik sendromu gelişen 7 hastanın 4'ünde başvuruda nefrotik sendrom, 1'inde nefrotik sendrom ve akut böbrek yetmezliği vardı. Ciddi böbrek tutulumu olan bu 5 hastaya renal biyopsi yapılmış, 1'inde grade-5, 1'inde grade-3A, 3 'ünde grade-3B kresentik glomerülonefritle uyumlu bulgular tespit edilmişti. Bu hastalardan 2'sinin renal USG'si normal, 3'ünde bilateral grade 1-2 parenkimal hastalık mevcuttu.
12. Hastalar renal tutulumlarının ağırlık derecesine göre gruplandırıldığında 15 hastada hafif (grup-A, %35.7), 22 hastada orta derece (grup-B, %52.4), 5 hastada ciddi tutulum (grup-C, %11.9) söz konusuydu
13. Minimum 6 aylık takip sonucu açık renal tutulumu olan 36 hastanın hastaların 13'ünde bulgular düzelmiş (%44.4), 23'ünde devam ediyordu (%63.9). Hastalarda hematüri ortalama 5.8 ± 4.8 ayda düzelmişti (%89), 2' sinde (%11) ise yaklaşık 3 yıl sürmüştü. Proteinüri ortalama 2.2 ± 2.2 ayda düzelmiş (%90), 1'inde 20 ay sürmüştü.
14. Başlangıçta renal tutulum açısından asemptomatik olan 6 hastada minimum 8 ay, maksimum 2.5 yıl sonra nefritik düzeyde proteinüri saptandı. Yine asemptomatik HSP'li hastaların idrarda mikroalbümin taraması ile 6 hastada idrarda mikroalbümin kreatinin oranında artış saptandı (%14.3).

15. Renal tutulumu olan hastalarımızın hepsinde ACE gen polimorfizmi bakıldı. 29'u DD genotipine (%69), 7'si ID genotipine (%16.7), 6'sı II genotipine (%14.3) sahipti. Allel dağılımı D alleinde %77.4, I alleinde %22.6 şeklindeydi.
16. Bizim grubumuzda D allel sıklığı %77.4 olup şu ana kadarki sağlıklı Türk toplumunda yapılan çalışmalardan elde edilen sıklıktan belirgin derecede farklı yüksekti. Bu bulguya rağmen renal tutulumu olmayan HSP'li hastalarda ACE polimorfizmi bakamadığımız için, D alleindeki bu baskınlığın HSP ile mi yoksa renal tutulumla mı ilişkili olduğunu bilemiyoruz.
17. Çalışmamızda DD genotipine sahip olanlar ve ID/II genotipine sahip olanlar arasında tanı yaşları, cinsiyet dağılımı ve takip süreleri açısından istatistiksel bir fark yoktu.
18. DD genotipine sahip grup-I ve ID/II genotipine sahip grup-II içinde renal tutulum derecelerinin dağılımına baktığımızda grup-I'de 11 hastada hafif (%37.9), 14 hastada orta derece (%48.3) 4 hastada ciddi renal tutulum (%13.8) vardı. Grup-II'de 4 hastada hafif (%30.8), 8 hastada orta derece (%61.5), 1 hastada (%7.7) ciddi renal tutulum vardı. Bulgular istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.
19. Hasta grupları proteinüri ağırlığı açısından karşılaştırıldı. Grup-I'de 11 hastada proteinüri yok (%37.9), 13 hastada nefritik düzeyde (%44.8), 5 hastada nefrotik düzeydeydi (%17.2). Grup-II'de 4 hastada proteinüri yok (%30.8), 7 hastada nefritik düzeyde (%53.9), 2 hastada nefrotik düzeydeydi (%15.4). İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.
20. Gruplar proteinürinin sürekliliği açısından da karşılaştırıldı. En az 1 yıllık izlem sonunda Grup-I'de 5 hastanın proteinürisi düzelirken (%31.3), 11 hastanın proteinürisi devam ediyordu (%68.8). Grup-II'de 5 hastanın proteinürisi düzelmiş (%62.5), 3 hastada proteinüri devam ediyordu (%37.5). İki grup arasında fark olmakla beraber, vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.
21. Makroskopik hematüri dağılımına bakıldığında grup-I'de 7 hastada (%24.1), grup-II'de 2 hastada (%15.4) makroskopik hematüri vardı, ancak bu değerler istatistiksel olarak farklı değildi. Yine mikroskopik hematüri açısından da anlamlı bir fark görülmedi.

22. Ne hastaları renal tutulum ağırlığına göre ayırdığımız üç grupta ne de genotiplerine göre belirlediğimiz iki grupta ekstrarenal tutulum açısından anlamlı bir fark gözledik.

Sonuç olarak; HSP'lı hastaların çoğunda klinik gidiş iyi seyirli olmasına rağmen renal tutulum önemli bir problemdir. HSP nefritli hastalarda sorumlu olan mekanizmanın ortaya çıkarılması hastalarda ciddi komplikasyonların önlenmesi ve erken hatta profilaktik tedavi açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 2: 165-174
2. Klinik Romatoloji Doğan Avşargil E. II-3. Sistemik Vaskülitler 371-83
3. Athreya BH. Vasculitis in Children. *Pediatric Clinics of North America*, Volume 42: 1239-61
4. EJ Tizard. Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Dis Child* 1999; 80: 380-383
5. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schönlein Purpura: a review. *Am Fam Physician* 1998; 58: 405-408
6. Frank T, Saulsbury MD. Epidemiology of Henoch-Schönlein Purpura. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. SII-87-88
7. Nomenclature of systemic vasculitis proposal of an International Consensus Conference *Arth Rheumatology* 37: 187-92, 1994
8. Gairdner D. The Schönlein – Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 17: 95-122
9. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein – Henoch Purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:125-131
10. Abdel-AlYK, Hejaziz, Majeed HA. Henoch-Schönlein Purpura in Arab Children: analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med* 1990; 42: 52-57
11. Al Sheyyab M, El Shanti H, Ajlovni S, Batieha A, Daoud AS. Henoch-Schönlein Purpura: clinical association. *Trop Pediatr* 1996; 42: 200-203
12. Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlein Purpura. *Adv Pediatr* 1994; 41:163- 194
13. Al Sheyyab M, El Shanti H, Ajlovni S, Batieha A , Daoud AS. Henoch-Schönlein Purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study *Ann Trop Pediatr* 1996; 19: 253-255
14. Henoch-Schönlein Purpura or vasculitis in Bekrman, Kliegman, Arvin. Nelson Textbook of Pediatrics (15th Edition) WB Saunders Company PP: 667-8, 1996
15. Causey AL, Woodall BN, Wahl NG, Voelker CL, Pollack ES. Henoch-Schönlein Purpura four cases and review. *J Emerg Med* 1994; 12: 331-41
16. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Zaki SR, Leung DY et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent ? *Lancet* 1994; 343:1255-8

17. Lind KM, Gaub J, Pedersen RS. Henoch-Schönlein Purpura associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28:179-81
18. Szer IS. Henoch-Schönlein Purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 25-31,
19. Bonneda A, Palomena S, Gillbert B, Lienhardt A. 24 cases of Human Parvovirus B₁₉ infection in children *Ann Pediatr* 1992; 39: 543-9
20. Systemic Vasculitis. *Del Med Journal* 2001; 73 (8) : 297-303
21. Gawen RG, Sausken WF, Kohler PF, Thorne GE, Macintosh RM. Small vessel vasculitis caused by hepatitis B virus immune complexes. Small vessel vasculitis and HbsAg. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 222-8
22. Demirci G, Oner A, Erdogan O, Bulbul M, Memiş L. Henoch-Schönlein Purpura and amebiasis. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 489-91
23. Maggione G, Mantini A, Grifeo S, De Giocomo C, Scotta MS. Hepatitis B virus infection and Henoch-Schönlein Purpura. *Am J Dis Child* 1984; 138:681-2
24. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein Purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 113-115
25. Neilsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch Purpura. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 125-131
26. Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kalen R. Henoch-Schönlein Purpura: a diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract* 1996; 43: 495-8
27. Henoch-Schönlein Purpura or vasculitis in Bekrman, Kliegman, Arvin. *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th Edition) WB Saunders Company PP: 667-8, 1996
28. Calviño MC, Lloica J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Inglesias 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: 279-290
29. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein Purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78: 393-409
30. Farley TA, Gillespie S, Ra Soulpour M, Tolentino N, Hodler JL, Hurwitz E. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein Purpura. *Am J Dis Child* 1989; 143:798-803
31. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2637-2644

32. Jones CL, Powell HR, Kincaid-Smith P, Robertson DM: Polymeric IgA and immune complex concentrations in IgA-related renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 323-331
33. Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, Daha MR, Van Es LA: Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein Purpura: longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med*. 1980; 69: 859-866
34. Coppo R, Basolo B, Martina G, Rollino C, De Marchi M, Giacchino F, Mazzucco G, Messina M, Piccoli G: Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis: Correlation with clinical and histological signs of activity. *Clin Nephrol* 1982; 18: 230-239
35. Vogler C, Eliason SC, Wood EG: Glomerular membranopathy in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 227-235,
36. Kato S, Ebina K, Naganuma H, Sato S, Maisawa S, Nakagawa H. Intestinal IgA deposition in Henoch-Schönlein purpura with severe gastrointestinal manifestations. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 91-95
37. Scheinfeld SN, Jones EL. Henoch-Schönlein Purpura *eMedicine* 2004;1-25.
38. Feehally J, Allen AC,: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 91-98
39. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J: Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 930-934
40. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ, Complement activation in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 477-480
41. Saulsbury FT. The role of IgA rheumatoid factor in formation of IgA containing immune complexes in Henoch-Schönlein Purpura. *J Clin Lab Immunol* 1987; 23: 123-127
42. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *BMJ* 1977;ii: 11-14

43. Söylemezoğlu A, Sultan N, Görsel T, Buyon N, Hasanoğlu E. Circulating adhesion molecules ICAM-1, E. Selectin and Von Willebrand factor in HSP. *Arch Dis Child* 1996; 75 (6): 507-11
44. Patrignelli R, Shikh SH, Shaw-Stiffel TA. Henoch-Schönlein Purpura. A multisystem disease also seen in adults. *Postgrad Med* 1995; 97 (5): 123-34
45. Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schönlein Purpura in children. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998; 39: 94-8
46. Schumacher HR Jr, ed. *Primer on the rheumatic diseases*. 9 th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation 1988; 164-5
47. Glaisen CM, Siegel MJ, Mc Alisker WH, Shackelford GD: Henoch-Schönlein Syndrome in children: Gastrointestinal manifestations *A.J.R* 1981; 136:1081-5
48. Choong CK, Beasley SW: Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 405-409
49. Lin SJ, Chao HC, Huang JL: Gastrointestinal involvement as the initial manifestation in children with Henoch-Schonlein purpura: Clinical analysis of 27 cases. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998; 39: 186-190
50. Piette WW. The differential diagnosis of purpura from a morphologic perspective. *Adv Dermatol* 1994; 9: 3-23
51. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Rev* 1992; 13 130-7
52. Jardim HM, Leake J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1992 May;6(3):231-5.
53. De Mattia D, Penza R, Giordano P, et al. Von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 603-605
54. Ateş E, Bakkaloğlu A, Saatçi Ü, Söylemezoğlu O. Von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Arch Dis Child* 1997; 70: 40-43
55. Devecioğlu Ö, Cantez T, Çapa rutinler Nobel Tıp Kitabevleri 2000
56. Fujieda M, Oishi N, Naruse K, et al. Soluble thrombomodulin and antibodies to bovine glomerular endothelial cells in patients with Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Dis Child* 1998; 78: 240-244

57. Styczynski J, Drabik T, Palgon I. The course of Henoch-Schönlein disease in children. *Wiak Lek* 1997; 50: 94-9
58. Sticca M, Baria S, Spollino L, Livio L, Longhi R. Epidemiological analysis of 98 cases. *Pediatr Med Chir* 1999; 21: 9-12
59. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatrics* 1987; 79: 1081-1021
60. Mollica F, LiVolti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 140-144
61. Niaudet P, Habib R. Methyprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 6-10
62. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plasma Exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 186-Pe190
63. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS: Schönlein Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241 -258
64. Cream JJ, Gumpel JM, Peachey RDG: Schönlein-Henoch purpura in the adult. *Q J Med* 1970; 39: 461-484
65. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R: Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6: 183 -228
66. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA: Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome [see Comments]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-864
67. Meadow SR: The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 1978; 9: 87-90
68. Rieu P, Noel LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults: Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 151 -159
69. Kaku Y, Nohara K, Honda S: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-1759

70. Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria. Determinations of urinary excretion of beta 2 microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969; 48: 1189-94
71. Miller SA, Dykes DD, Polesky HS. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res* 1988; 16/3: 1215
72. Brock JW 3rd, Adams M, Hunley T, Wada A, Trusler L, Kon V. Potential risk factors associated with progressive renal damage in childhood urological diseases: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 2):1308-11.
73. Schmidt S, Schöne R, Ritz E, and the Diabetic Nephropathy Study Group. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? *Kidney Int* 1995;47:1176-1181
74. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, Tanegashima M, Hayashi I, Fushimi T, Hasegawa A. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Nephron*. 1997; 75(3): 310-4.
75. Barocci S, Ginevri F, Valente U, Torre F, Gusmano R, Nocera A. Correlation between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and kidney graft long-term outcome in pediatric recipients: a single-center analysis. *Transplantation*. 1999 Feb 27; 67(4): 534-8.
76. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-945
77. The GISEN group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
78. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 153-163
79. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578-597
80. Wolf G, Ziyadeh FN. Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin II. *Sem Nephrol* 1997; 17: 448-454

81. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992; 140: 95-107
82. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RAK. Angiotensin II is mitogenic for cultured rat glomerular endothelial cells. *Hypertension* 1996; 27: 897-905
83. Wolf G, Neilson EG. Cellular biology of tubulointerstitial growth. *Curr Topics Pathol* 1995; 88: 69-97
84. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, Zahner G, Helmchen U, Stahl RAK. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058
85. Wolf G, Schneider A, Helmchen U, Stahl RAK. AT1-receptor antagonists abolish glomerular MCP-1 expression in a model of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Exp Nephrol* 1998; 6: 112-120.
86. McGowan MW, Artiss JD, Stranbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerids. *Clin Chem* 1983;29/3:538-542
87. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular Biology of the renin angiotensin system. *Circulation* 1993; 87(6): 1816-1828
88. Freire MB, van Dijk DJ, Erman A, Boner G, Warram JH, Krolewski AS. DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Oct;13(10):2553-8.
89. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes*. 1994 Mar;43(3):384-8.
90. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990 Oct; 86(4): 1343-6.
91. Gutierrez C, Vendrell J, Pastor R, Llor C, Aguilar C, Broch M, Richart C. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms

- innon-insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of relationship with diabetic and retinopathy in a Caucasian Mediterranean population. *Metabolism* 1997 Aug; 46(8) :976-80.
92. Martinez E, Puras A, Escribano J, Sanchis C, Carrion L, Artigao M, Divison JA, Masso J, Vidal A, Fernandez JA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms, serum ACE activity and blood pressure in a Spanish-Mediterranean population. *J Hum Hypertens*. 2000 Feb;14(2):131-5.
 93. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, Wicks PD, Cook DG, Cappuccio FP. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens*. 1999 May;17(5): 657-64.
 94. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poireier O, Lecerf L, Gonzalez M.F, Evans A, Arvelier D, Cambou J.P, Luc G, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in relation to myocardiol infarction. *Circulation* 1994; 90(2): 669-76
 95. Fujisawa T, Ikegami H, Shen GQ, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Rakugi H, Higaki J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. *Diabetes Care*. 1995 Jul; 18(7): 983-5.
 96. Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Enjuto M, Sierra C, Oriola J, Francino A, Pare JC, Poch E, Coca A. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Jan; 14(1): 47-9.
 97. Isbir T, Yilmaz H, Agachan B, Aydin M, Isbir CS. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary artery disease. *IUBMB Life*. 1999 Aug; 48(2): 205-7.
 98. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1634-8.
 99. Ueda S, Elliot HI, Morton JJ, Conell JMC. Enhanced pressor response to angiotension I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotension converting enzyme. *Hypertens* 1995; 25: 1266-1269.

100. Jardine AG, Angiotension II and glomerulonephritis. *J Hypertens* 1996, 345: 1540-1545.
101. Harden PN, Geddes C, Boulton-Jones M, Briggs JD, Rodger RSC, Junor BJR, et al. ACE polymorphism in IgA nephropathy. *Lancet* 1995,345:1540-1545.
102. Dudley CRK, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ, UK. Prospective diabets study XV: relationship of renin-angiotension system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int* 1996; 50:732-744.
103. Kuramoto N, Lizuka T, Ito H, Yagui K, Omura M, Nozaki O, Nishikawa T, Tsuchida H, Makino H, Saito Y. Effect of ACE gene on diabetic nephropathy in NIDDM patients with insulin resistance. *Am J Of Kidney Dis* 1999; 33(2): 276.
104. Ustundag B, Canatan H, Cinkilinc N, Halifeoglu I, Bahcecioglu IH. Angiotensin converting enzyme (ACE) activity levels in insulin-independentdiabetes mellitus and effect of ACE levels on diabetic patients with nephropathy. *Cell Biochem Funct.* 2000 Mar;18(1): 23-8.
105. Yudkin JS, Andres C, Mohamed-Ali V, Gould M, Panahloo A, Haines AP, Humphries S, Talmud P. The angiotensin-converting enzyme gene and the angiotensin II type I receptor gene as candidate genes for microalbuminuria. A study in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Oct; 17(10): 2188-91.
106. Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA, Williams JD. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997 Sep;52(3):607-13.
107. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, Lotan D, Juabeh I, Ish-Shalom N, Magen D, Shvil Y, Sinai-Treiman L, Drukker A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int.* 1998 Dec; 54(6): 1843-9.
108. Hunley TE, Julien BA, Phillips JA 3rd, Summer ML, Yoshida H, Horn RG, Brown NJ, Fogo A, Ichikawa I, Kon V. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression IgA nephropathy. *Kidney Int.*1996; 49(2): 571-577

109. Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest.* 1997 Aug 15;100(4):814-20.
110. Hans-Henrik Parving, Peter Jacobsen, Lise Tarnow, Peter Rossing, Laure Lecerf, Odette Poirier and Francois Cambien. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 591-594
111. Jardine AG, Padmanabhan N, Connell JM. Angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998 May; 7(3): 259-64.
112. Yoshioka T, Xu YX, Yoshida H, Shiraga H, Muraki T, Ito K: Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 394-399
113. Amoroso A, Danek G, Vatta S, Crovella S, Berrino M, Guarrera S, Fasano ME, Mazzola G, Amore A, Gianoglio B, Peruzzi L, Coppo R: Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3184 -3188
114. Brodkiewicz A, Ciechanowicz A, Urbanska A, Peregud-Pogorzelski J, Dzienski P, Subicka D, Fydryk J. The I/D polymorphism of the ACE gene in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000 Apr; 8(46): 236-8
115. Zhou J, Tian X, Xu Q. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in children with Henoch-Schonlein purpua nephritis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004; 24(2): 158-61.
116. Estacio RO, Jeffers BW, Havranek EP, Krick D, Raynolds M, Schrier RW. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is associated with an increase in left ventricular mass in men with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 1999 Jun; 12(6): 637-42.
117. Di Paolo S, Schena A, Stallone G, Cerullo G, D'Altri C, Gesualdo L, Schena FP. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in renal transplant

- patients with IgA nephropathy: relationship with graft function and prevalence of hypertension. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar; 31(1-2): 1357-8.
118. Lee DY, Kim W, Kang SK, Koh GY, Park SK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 1997; 77(4): 471-3.
 119. Mattu RK, Needham EWA, Galton DJ, Frangos E, Clark AJL, Caulfield M. A DNA variant at the angiotensin converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly heart study. *Circulation.* 1995, 91: 270-274.
 120. Per- Ola Attman, Carolyn Knight-Gibson, Marcelo Tavella, Ola Samuelsson, Petar Alaupovic. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998,13: 2833-2841.
 121. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1986 May 24; 1(8491): 1176-8.
 122. Ruiz J, Blanche H, Cohen N, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa P, Froguel P. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Apr 26; 91(9): 3662-5.
 123. Katsuya T, Horiuchi M, Chen YD, Koike G, Pratt RE, Dzau VJ, Reaven GM. Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Jun; 15(6): 779-82.
 124. Kavukçu S. Proteinürili çocuğa yaklaşım XXXVI. *Türk Pediatri Kongresi* : 77; 2000
 125. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: A laboratory manual*, 2nd edition, New York Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989; 9: 19
 126. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene. *Nucl Acids Res* 1992; 20: 1433
 127. Austin HA 3rd, Balow JE. Henoch-Schonlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis.* 1983 Mar; 2(5): 512-20.

128. Chiou SS, Chang TT, Perng JJ, Chen TS. Renal involvement in anaphylactoid purpura with particular reference to serum immunoglobulin. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989 Jul-Aug; 30(4): 240-7.
129. Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1999 Nov;13(9): 816-23.
130. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002 Aug 31; 360 (9334): 666-70.
131. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormala T, Nuutinen M. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol*. 2003 Aug; 60(2): 80-4.
132. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol*. 2003 Sep; 60(3): 153-60.
133. Baliah T, Kim KH, Anthones S et al. Recurrence of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in transplanted kidney. *Transplantation* 1974;18:343-346.
134. Lofters WS, Penco GF, Luke KH, Yawosky RG. Henoch-Schönlein purpura occurring in three members of family. *Can Med Assoc J* 1973;109:46-48
135. Montoliu J, Lens XM, Torras A, Revert L. Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy in father and son. *Nephron* 1990; 54: 77-79
136. McLean RH, Wyatt RJ, Julian BA. Complement phenotypes in glomerulonephritis. Increased frequency of homozygous null C4 phenotypes in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 1986; 26: 855-860
137. Abe J, Kohsaka T, Tanaka M, Kobayashi N: Genetic study on HLA class II and class III region in the disease associated with IgA nephropathy. *Nephron* 1993; 65:17 -22
138. Jin DK, Kohsaka T, Jun A, Kobayashi N: Complement 4 gene deletion in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 208 -211

139. Amoroso A, Berrino M, Canala L et al. Immunogenetics of Henoch-Schoenlein disease. *Eur J Immunogen* 1997; 24: 323-333.
140. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162-2169.
141. Yorioka T, Suehiro T, Yasuoka N, Hashimoto K, Kawada M. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and clinical aspects of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1995;44:80-85.
142. Gaciong ZA, Religa P, Placha G, Rell K, Paczek L. ACE genotype and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995;346:570.
143. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complication in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1997;43:1585-1595.
144. Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic predisposition to diabetic nephropathy evidence for a role of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Diabetes* 1994;43:690-695
145. Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnisch J, Woodroffe AJ, Clarkson Ar, Ponticelli C, Campise M, Mayer G, Ganten D, Ritz E. No association of converting enzyme insertion /deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am j kidney dis* 1995;26: 727-731
146. Balmelli C, Laux-End R, Di Rocco D, Carvajal-Busslinger MI; Bianchetti MG. Schönlein- Henoch purpura: course in 139 children. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 293-298
147. Ece A, Gürkan F, Haspolat K, Katar S, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 36-42
148. Asona T, Nachi T, Maruyama K, Morita T, Murakami M, Yamamoto M. Changes in the duration of urinary abnormality of purpura nephritis over the past 5 years. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 236-238
149. Fischer PJ, Hagge W, Hecker W. Schönlein- Henoch purpura. A clinical study of 119 patients with special reference to unusual complications. *Medicine (Baltimore)* 1999 78(6): 395-409
150. Ayoub EM, Hayen J. Anaphylactoid Purpura: Streptococcal antibody titers and B1C- globulin levels. *The Journal of Pediatrics* 1969; 75:193-201

151. Katz S, Bort M, Seekri I, Grosfeld JL. Surgical evaluation of Henoch-Schönlein purpura. Experience with 110 children. *Arch Surg* 1991;126:849-853
152. Sönmez F, Mir S, Cura A, Cakır D, Başdemir G. Clinocopathologic correlations of Henoch- Schönlein nephritis in Turkish children
153. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch- Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; 1: 280-282
154. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch- Schönlein nephritis in adults children and. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-2263
155. Yoshikawa N, White RH, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch- Schönlein nephritis.
156. Rieu P, Noel LH. Henoch- Schönlein nephritis in children and adult. Morphological features and clinocopathologic correlations
157. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein -Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 238-243
158. Öner A. Tinaztepe K. Erdoğan Ö. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 6-10
159. Bergstein J, Leiser J, Andreoli P. Response of crescentic Schönlein -Henoch purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine. *Clin Nephrol* 1998; 49: 9-14
160. Hatemi AC, Çine N, Özçelik T. Allele and Genotype Frequencies of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion / Deletion Polymorphism in the Turkish Population. *Tr. J. of Med Sci.* 1997; 27: 205-208.
161. Akar N, Aras A et al. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 1998; 6(58): 491– 496
162. Soylemezoğlu O, Ozkaya O, Gonen S, Buyan N, Hasanoglu E. ACE gene polymorphism, A1116c and M235T polymorphism in Henoch-Schönlein purpura. Abstracts of the 17th Turkish Society of Nephrology (TSN) National Congress of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation 5-9 June 2000, Istanbul, Turkey

163. Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, Ha IS, Cheong HI, Choi Y: Complement 4 locus II gene deletion and DQA1*0301 gene: Genetic risk factors for IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Nephron* 1996; 73: 390-395
164. J Dudley, Afife E, Tizard EJ, McGraw ME. Polimorphism of ACE gene Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 218-220.
165. Gibbons GH. Vasculoprotective and cardioprotective mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibition: the homeostatic balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Cardiol* 1997; 20 (suppl 2) II-II, 1825.