

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI ÇOCUKLARIN DERİ
BİYOPSİSİ'NDE PENTRAKSİN 3 POLİKLONAL ANTİKORUNUN
BAKILMASI VE BÖBREK TUTULUMU İLE İLİŞKİSİNİN
GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR HEPDUMAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

DENİZLİ – 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI ÇOCUKLARIN DERİ
BİYOPSİSİ'NDE PENTRAKSİN 3 POLİKLONAL ANTİKORUNUN
BAKILMASI VE BÖBREK TUTULUMU İLE İLİŞKİSİNİN
GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR HEPDUMAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11/04/2016 tarih ve 2016-TPF-00025 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2016

Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL danışmanlığında Dr. Pınar HEPDUMAN tarafından yapılan “Henoch Schönlein Purpuralı Hastaların Deri Biyopsisi’nde Pentraksin 3 Poliklonal Antikorunun Bakılması ve Böbrek Tutulumu ile İlişkisinin Gösterilmesi ” başlıklı tez çalışması 28/11/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Dekan a.
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca, her zaman hastalara farklı bakış açısı ile bakmamı sağlayan, kendisinden çalışma disiplini adına çok şey öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, ihtisasım süresince her türlü yüksek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım; Prof. Dr. Dolunay KARADUMAN GÜRSES'e, Prof. Dr. Hacer ERGİN'e, Doç. Dr. Mehmet AKIN'a, Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Ahmet ERGİN'e, Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN'a, Yrd. Doç. Dr. Halil KOCAMAZ'a;

Engin bilgilerini bizimle paylaşan, her zaman hasta danışabilme rahatlığını bizlere gösteren Uzm. Dr. Ceren ÇIRALI'ya, Uzm. Dr. Hakan SARBAY'a, ve Uzm. Dr. Özlem GÜL'e;

Tezimin temel taşı olan immunohistokimyasal verilerin elde edilmesinde büyük emeği geçen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Neşe ÇALLI DEMİRKAN'a, patoloji preparatlarının hazırlanmasında tüm gayretleriyle bana yardımcı olan Tıbbi Patoloji Laboratuvarı teknisyenlerine, tezimin istatistiksel analizinde gece gündüz demeden bana yardım eden Biyoistatistik AD Öğretim Üyesi Hande ŞENOL'a;

Ve tabii zorlu uzmanlık eğitimim sırasında mutlu ve üzüntülü olduğum her anımda yanımda olan, bu zorlu süreci fazlasıyla çekilir hale getiren, birlikte nöbetler tuttuğumuz, çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm klinik hemşire ve personeline, bugünlere gelmemde şimdiye kadar emeği geçen başta değerli hocalarım olmak üzere herkese;

Tüm hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bu günlere gelmemi sağlayan zorlu eğitim sürecimde büyük bir sabırla beni destekleyen, her zaman yanımda olan anneme, babama ve biricik kardeşim Damla'ya sonsuz teşekkürler...

Dr. Pınar HEPDUMAN

Kasım – 2016, Denizli

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI.....	4
Tanımı	4
Tarihçe	4
Epidemiyoloji	5
Etiyoloji.....	5
Patogenez.....	5
Klinik Bulgular.....	7
<i>Deri Bulguları.....</i>	<i>7</i>
<i>Eklem Bulguları.....</i>	<i>8</i>
<i>Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....</i>	<i>8</i>
<i>Solunum Sistemi Tutulumu.....</i>	<i>8</i>
<i>Santral Sinir Sistemi Tutulumu.....</i>	<i>9</i>
<i>Genitoüriner Sistem Tutulumu.....</i>	<i>9</i>
<i>Böbrek Tutulumu.....</i>	<i>9</i>
<i>Diğer Klinik Bulgular.....</i>	<i>11</i>
Laboratuvar Bulguları.....	11
Histopatolojik Bulgular.....	12
Tanı.....	13
Ayırıcı tanı.....	15
Tedavi.....	16

Prognoz	16
Direkt İmmünfloresan İnceleme	18
Henoch Schönlein purpurası ve Ailevi Akdeniz Ateşi	
Birlikteliği	18
PENTRAKSİN – 3	19
GEREÇ VE YÖNTEM	22
Örneklerin hazırlanması ve değerlendirilmesi	24
Klinik ve laboratuvar verilerinin toplanması	25
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
BULGULAR	28
Henoch Schönlein Purpuralı Hastalarının Demografik	
Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Bulguları	28
Henoch Schönlein Purpuralı Hastaların MEFV Gen Mutasyon	
Sonuçları	29
Henoch Schönlein Purpuralı Böbrek Tutulumu Olan ve	
Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik ve	
Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	30
Henoch Schönlein Purpuralı Böbrek tutulumu olan ve olmayan	
hastaların Deri biyopsilerinde Pentraksin 3 Poliklonal Antikor	
tutulununun değerlendirilmesi	34
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşi
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA:	Anti nükleer antikor
ANCA:	Anti nötrofil sitoplazmik antikor
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASO:	Anti Streptolizin O
C1q:	Kompleman C1q
C3:	Kompleman C3
C4a:	Kompleman C4a
CRP:	C Reaktif Protein
DİF:	Direkt İmmünofloresan
EULAR/PRINTO/PRES:	<i>European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society</i>
ESR:	Eritrosit sedimantasyon hızı
Gd-IgA1:	Galaktoz-bağımlı IgA1
GİS:	Gastrointestinal sistem
GGK:	Gaytada gizli Kan
HSP:	Henoch Schönlein purpurası
ISKDC:	<i>International Study of Kidney Disease in Children Classification</i>
IL - 1:	İnterlökin – 1
IL - 10:	İnterlökin – 10
IgA:	İmmunglobulin A
IgM:	İmmunglobulin M
MEVF:	FMF Geni
OmpA:	DıĞ membran protein a
PAN:	Poliarteritis Nodosa
PTX3:	Pentraksin 3
PT:	Protrombin zamanı
RF:	Romatoid faktör
SAA:	Serum amiloid A
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSS:	Santral sinir sistemi
TNF- A:	Tümör nekroz faktör alfa
TLR:	Toll like reseptör
USG:	Ultrasonografi
ÜSYE:	Üst solunum yolu enfeksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa no
Şekil 1	Chappel Hill Konsensus Konferansına ve tutulan damar çapına göre vaskülitlerin sınıflaması.....	4
Şekil 2	HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez.....	7
Şekil 3	Nötrofillerden PTX3 salınımı.....	20
Şekil 4	Cillte PTX3 tutulumu olmayan hastalar.....	25
Şekil 5	Cillte +1 PTX3 tutulumu olan hastalar.....	25
Şekil 6	Cillte +2 PTX3 tutulumu olan hastalar	25
Şekil 7	Cillte +3 PTX3 tutulumu olan hastalar.....	26
Şekil 8	Böbrek biyopsisi yapılmış ISKDC'ye göre sınıflandırılmış hastaların cilt biyopsisinde PTX3 tutulumunun değerlendirilmesi.....	39

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1 HSP' de böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri.....	10
Tablo 2 HSP nefritinin Meadow'a göre sınıflandırılması.....	10
Tablo 3 HSP nefritinde böbrek biyopsi endikasyonları.....	11
Tablo 4 ISKDC'ye göre HSP' de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması.....	13
Tablo 5 Amerikan Romatoloji Koleji 1990 tanı ölçütleri.....	13
Tablo 6 EULAR/PRINTO/PRES'e göre HSP tanı ölçütleri.....	14
Tablo 7 Kullanılan immün belirleyicinin klon ve markası.....	24
Tablo 8 Pentraksin 3 Poliklonal antikoru ile immunohistokimyasal skorlama.....	24
Tablo 9 HSP'li hastalarının demografik özellikleri ve klinik bulguları	29
Tablo 10 HSP'li hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	30
Tablo 11 HSP'li hastaların MEFV gen mutasyon sonuçlarının dağılımı.....	31
Tablo 12 HSP'li böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	32
Tablo 13 HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların demografi özellikleri ve klinik tutulum açısından karşılaştırılması...	33
Tablo 14 Meadow sınıflamasına göre böbrek tutulumu olan hastaların gruplandırılması	34
Tablo 15 Böbrek tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarında genel olarak cilt biyopsisinde PTX3 tutulumunun değerlendirilmesi	35
Tablo 16 Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların cilt biyopsisinde PTX3 poliklonal antikoru tutulumu	35
Tablo 17 Böbrek tutulum derecesine göre cilt biyopsisinde PTX3 tutulumu	36
Tablo 18 HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların cilt biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması	37
Tablo 19 Ciltte PTX3 tutulumu ve ciltte DİF incelemede IgM tutulumu birlikteliğine göre böbrek tutulumunun değerlendirilmesi	38

Tablo 20	Böbrek tutulumu ve cilt biyopsisinde DİF incelemede IgM pozitifliğine göre hastaların PTX3 antikoru ile boyanmalarının karşılaştırılması	38
Tablo 21	Böbrek tutulum zamanı ve ciltte PTX3 tutulum ilişkisinin gösterilmesi	39
Tablo 22	HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların MEVF gen mutasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	40
Tablo 23	HSP' li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların MEVF gen mutasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	40
Tablo 24	HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalara uygulanan tedavi açısından karşılaştırılması	41
Tablo 25	Böbrek tutulumuna etkili faktörlerin çoklu regresyon analizi	41

ÖZET

Henoch Schönlein purpuralı hastaların deri biyopsisinde pentraksin 3 poliklonal antikorunun bakılması ve böbrek tutulumu ile ilişkisinin gösterilmesi

Dr. Pınar HEPDUMAN

Henoch Schönlein purpurası (HSP) çocukluk çağında en sık görülen vaskülitlerdendir. Hastalık deride purpura, artrit, karın ağrısı, böbrek tutulumu vb. bulgular ile ortaya çıkar ve genellikle kendiliğinden remisyona girer. HSP'de morbiditeyi belirleyen ön önemli faktör böbrek tutulumudur. Bu nedenle HSP nefritinin oluşum mekanizmasını açıklığa kavuşturmak ve uygun tedaviyi başlamak önemlidir. Tüm bu bilgilerin ışığında böbrek tutulumunu ön gördürücü yeni belirteçlere gereksinim olmaktadır. Çalışmamızda deri dokusundaki Pentraksin 3 (PTX3) düzeyi ile böbrek tutulumu ilişkisini araştırmayı amaçladık. Kliniğimizde HSP tanısı ile en az 6 ay takip edilen 226 hastadan çalışma kriterlerine uygun 205 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. HSP'li çocukların klinik ve laboratuvar verileri çıkarıldı. Hastalar böbrek tutulumu açısından Meadow sınıflamasına göre gruplandırıldı. Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda saklanmakta olan deri biyopsilerinden yeni kesitler alınarak PTX3 Poliklonal Antikoru tutulumu değerlendirildi. Antikor tutulumu semikantitatif olarak (0: tutulum yok, +1, +2 ve +3 tutulum) değerlendirildi. Hastaların 96 (%46)'sı kız, 109 (%54)'u erkekti. Ortalama yaş $7,8\pm 3,64$ yıl, erkek/kız oranı 1,13 saptandı. Hastaların tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuttu Eklem tutulumu 139 (%67,8) olguda, gastrointestinal tutulum 48 (% 23,4) olguda, böbrek tutulumu 79 (%38,5) olguda saptandı. Başvuru yaşı, cinsiyet, relaps, döküntü süresi, başvuruda hipertansiyon bulunması, immünglobulin A (IgA) yüksekliği, eklem, gastrointestinal sistem (GİS), atipik sistem tutulumu ve erken steroid başlanması ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ciltte PTX3 tutulumu ve IgM pozitifliği olan hastalarda böbrek tutulumu daha sık saptandı. ($p=0.001$). Ancak böbrek tutulum derecesi ile dokuda PTX3 tutulum yoğunluğu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca ISKDC'ye (*International Study of*

Kidney Disease in Children) göre böbrek biyopsileri sınıflandırılmış hastalardan böbrek biyopsi evresi yüksek olan hastaların, cilt biyopsisindeki PTX3 antikoru tutulumu da yüksek bulundu. Bu sonuçlar ile HSP'li hastaların deri biyopsilerinde PTX3 Poliklonal Antikoru pozitifliğinin daha sonra ortaya çıkabilecek böbrek tutulumunu n gördürücü bir belirteç olarak kullanılabilceği; ancak böbrek tutulum derecesini göstermede tek başına bir belirteç olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Henoch Schönlein, böbrek tutulumu, PTX3 poliklonal antikoru

Polyclonal Pentraxin 3 Antibody Staining On Skin Biopsy Of Children With Henoch-Schönlein Purpura And It's Relation To Renal Involvement

Dr. Pınar HEPDUMAN

ABSTRACT

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) is one of the most common types of vasculitis in childhood. The symptoms of HSP include purpura, arthritis, abdominal pain, renal involvement, etc. and the usual course of HSP is spontaneous remission with time. The leading cause of morbidity is renal involvement. Thus, it is important to clarify the mechanism of onset of Henoch Schönlein Purpura Nephritis (HSPN) and to initiate the most appropriate treatment for HSPN. Therefore, new indicators of renal involvement are needed. The aim of our study was to investigate the relationship between skin tissue PTX3 (Pentraxin 3) level and renal involvement. In our study, 205 suitable patients for study criteria out of 226 patients with Henoch-Schönlein Purpura for a period of at least 6 months were evaluated retrospectively. Clinical and laboratory data of these HSP patients were collected. Patients were classified into groups according to Meadow classification for renal involvement level. New pathological sections were taken from the skin biopsies stored in the Department of Medical Pathology and examined for polyclonal PTX3 antibody level. Antibody staining was assessed semiquantitatively (0: no staining, +1, +2, and +3 staining). There were 205 HSP patients, 109 male (54%) and 96 female (46%). Mean age of patients was $7,8\pm 3,64$ and male/female ratio was 1.13. Dermatologic sign as palpable purpura was observed in all cases (100%). Joint involvement was noted in 139 cases (67,8%), Gastrointestinal (GI) involvement was noted in 48 cases (23,4%) and renal involvement was determined in 79 cases (38,5%). There was no statistically significant relation between renal involvement and age of admission, gender, development of relapse, the duration of rashes, hypertension, high Immunoglobulin A level, joint involvement, GI involvement or atypical system involvement and early steroid treatment. Renal involvement was found statistically higher for patients with PTX3

and Immunoglobulin M deposition in skin ($p=0.001$). But, there was no statistically significant difference between the renal involvement grade and the density of PTX3 staining in the tissue. PTX3 staining levels in skin biopsy were found higher for patients whose kidney biopsy grade was high which classified according to ISKDC (*International Study of Kidney Disease in Children*). These results were suggested that polyclonal PTX3 antibody staining in skin biopsy of HSP patients can be used as a predictive marker for subsequent renal involvement; but it can not be used alone as a prognostic marker in showing the degree of kidney involvement. Our results should be supported by studies with prospective series.

Key words: Henoch Schönlein, renal involvement, polyclonal PTX3 antibody.

GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch Schönlein purpurası (HSP), küçük damarlar başta olmak üzere damar duvarlarında immünglobulin A (IgA) birikimi ile gelişen akut lökositoklastik vaskülitte bağlı olarak ortaya çıkan sistemik enflamatuvar bir sendromdur. Çocukluk çağında görülen trombositopenik olmayan purpuranın en sık sebebidir. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık 5-15 yaş arasında, ortalama 5-8 yaş civarında ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde kızlardan 1,5-2 kat daha fazla görülmektedir (1).

Toplumda görülme sıklığının 10-20,4 /100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Histopatolojik incelemelerde damar duvarında yaygın IgA birikiminin görülmesi, hastalığın patogenezinde IgA ile ilişkili bağışıklık sistemi yanıtının rol alabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın kesin patogenezi bilinmemektedir (2).

Klinik semptomları ve laboratuvar bulguları ile birlikte hastalık değerlendirildiğinde en sık cilt olmak üzere, gastrointestinal sistem (GİS), eklemler ve böbreklerin sıklıkla tutulan sistemler olduğu görülmüştür. Hastalığın patognomonik bulgusu sıklıkla alt ekstremitelerdeki trombositopenik olmayan palpabl purpura hastaların en sık başvuru nedenini oluşturmaktadır (1).

Henoch Schönlein purpurası kendini sınırlayan bir hastalıktır. Prognoz üzerine etkili faktörler kesin olarak bilinmese de uzun dönem prognoz özellikle böbrek hasarı ile ilişkilidir. Başlangıçtaki enflamasyon şiddetinin yüksek olması ile böbrek tutulumunun ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2). Böbrek tutulumu yaş ile birlikte artmaktadır. İki yaş altındaki çocuklarda görülme sıklığı %2-5 iken büyük çocuklarda %50 olarak bildirilmektedir. Böbrek tutulumu döküntü başlangıcından sonraki üç ay içerisinde görülebilir. Hastaların %80'inde ilk 4 haftada, %20'sinde ikinci ve üçüncü aylarda ortaya çıkmaktadır (3).

Böbrek tutulumunun bulgusu genellikle hematüri ile ortaya çıkar. Hematüri mikroskobik veya makroskobik olabilir. Hematüriye proteinüri eşlik edebilir. Böbrek tutulum bulgularının uzun sürmesinin HSP nefriti için kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (3).

Henoch Schönlein purpurasına özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızında artma, lökositoz ve eozinofili, C reaktif protein (CRP) artışı sıklıkla saptanmaktadır. Trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normaldir, bazı hastalarda trombosit

sayısı yüksek olabilmektedir (4). Benzer şekilde HSP’de bozulmuş eritrosit deformeabilitesi ile organ tutulumları arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (5).

Cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde başta kapillerler olmak üzere arteriol ve venüller tutulmaktadır. Tanı için zorunlu patolojik bulgu, “parçalanmış polimorfonükleer lökositler” olarak tanımlanan lökositoklastik vaskülitir. Direkt immünfloresan incelemede ise cildin hem lezyonlu hem lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin %70’inden fazlasında IgA ve kompleman 3 (C3) birikimi gösterilmiştir (1,3).

Pentraksin-3 (PTX3), pentraksin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. Enflamasyon sonucu karaciğer, endotel hücreleri, aterosklerotik lezyonlar, makrofaj ve nötrofillerden salınan bir akut faz proteindir. Serum düzeyi enflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. CRP’den farklı olarak hasarlı doku tarafından salınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtmaktadır.

Pentraksin-3’ün böbrek yetmezliğinde proksimal tübül epitelinde, IgA nefropatisinde ise mezengial hücrelerde yoğunlaştığı tespit edilmiştir (6). IgA nefropatisinde PTX3’ün böbreğin mezengial hücrelerde birikiminin gösterilmesi, benzer mekanizma ile HSP nefritinin patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6) .

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör böbrek tutulumudur. HSP'nin aktif döneminde enflamasyonun şiddetinin böbrek tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülmeye rağmen, günümüzde kullanılan akut faz reaktanları ile bu duruma kanıt oluşturabilecek yeterli veri bulunmamaktadır (2).

Küçük damar vaskülitleri histopatolojik olarak apoptotik nötrofillerin artmış olduğu, lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. PTX3 apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından temizlenmesini inhibe etmekte, bu nedenle lökositoklastik vaskülit gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca PTX3 salınımının artmasının, küçük damar vaskülitleri için karakteristik olan apoptotik nötrofillerin birikimine karşı koruyucu olabileceği, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6, 7)

Serum PTX3 düzeyi ve HSP'de böbrek tutulumu arasındaki ilişki ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (8) . Son dönemde doku düzeyinde PTX3 Poliklonal Antikoru ile yapılmış çalışmalar da vardır.

Pentraksin-3'ün hasarlı dokudan da salındığı düşünülerek küçük hücreli akciğer kanseri ve sistemik lupus eritematozus nefriti olan hastalarda tanı koymada yardımcı belirteç olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4, 7). Serum PTX3 düzeyinin renal tutulumu olan HSP hastalarında yüksek olduğu saptandıktan sonra, Yüksel ve arkadaşları (8) başlangıçta böbrek tutulumu olmayan HSP hastalarında yüksek serum PTX3 düzeylerinin daha sonradan gelişebilecek böbrek tutulumunun habercisi olduğunu göstermişlerdir. Serum PTX3 düzeyinin ilerleyen dönemde ortaya çıkabilen HSP nefritini göstermede erken bir biyomarker olarak kullanılabilceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (9). Ancak doku düzeyinde PTX3 seviyesi ile HSP nefriti arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Cilt biyopsi materyallerindeki PTX3 tutulumu ve HSP nefriti arasında ilişki bulunabilirse; böbrek biyopsisi yapılmadan sadece cilt biyopsisinden nefritik tutulum olup olmayacağı derecesi hakkında bilgi sahibi olma imkanı sağlanacaktır.

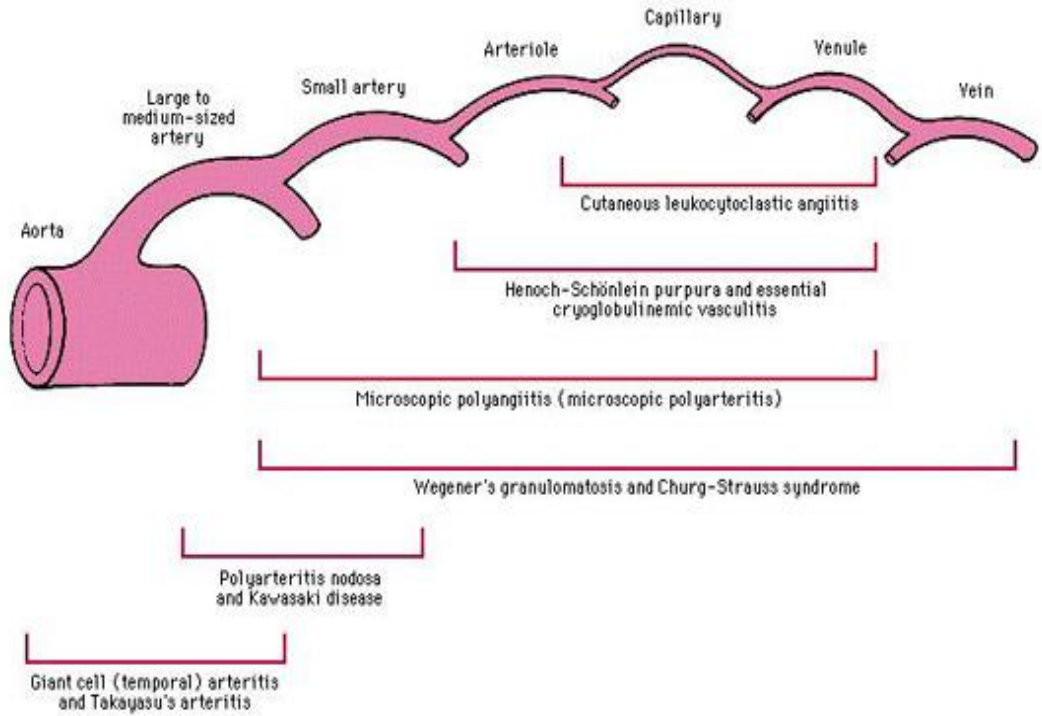
Bu çalışmada HSP'li hastalarda cilt biyopsi materyalinden elde edilecek örnek ile doku düzeyindeki PTX3 Poliklonal antikör düzeyi ve böbrek tutulumu arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI

Tanım

Henoch Schönlein purpurası çocukluk çağının en sık görülen vaskülit olup birden çok sistemi etkileyebilen, öncelikle cilt, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbreklerin küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen bir hastalıktır (1).



Şekil 1. Chappel Hill Konsensus Konferansına ve tutulan damar çapına göre vaskülitlerin sınıflaması (1).

Tarihçe

Henoch Schönlein purpurası ilk olarak Heberden tarafından 1801 yılında 5 yaşındaki bir çocukta karın ağrısı, kusma, melena, artralji, purpurik döküntü ve hematüri birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır (2). Daha sonra 1837 yılında Schönlein artralji ve purpurik döküntülerin birbirine eşlik ettiğini söyleyip bu birlikteliği "peliosisrheumatica" olarak adlandırmıştır (3). Henoch 1837'de, karın ağrısı, cilt lezyonları, artralji ardından böbrek tutulumu olan 4 çocuk rapor etmiştir. Hastalık bu nedenle Henoch Schönlein purpurası olarak adlandırılmıştır (3).

Epidemiyoloji

Hastalık en sık 3–15 yaş arası çocuklarda görülür (3). Bununla beraber 2 yaş altında ve yetişkinlerde de nadir olmakla birlikte HSP görülebilir. İki yaş altı çocuklarda hastalık daha hafif bir gidiş gösterir (5, 6). Esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve erkeklerde kızlardan 1,5–2 kat fazla görülür (6). Toplumda görülme oranı 10–20,4 /100,000 olarak tahmin edilmektedir.

Hastalıkta genetik geçiş yoktur, aile öyküsü genellikle negatiftir, ancak ailede bir kişide HSP görülürken diğerinde IgA nefropatisi görülebilir (6, 9). Bununla birlikte HLA-DRB1*07 geni HSP'li hastalarda genel popülasyondan belirgin olarak yüksek bulunmuştur (10). Kompleman 4a (C4a), kompleman 4b (C4b) fenotiplerine sahip kişilerde ve kalıtsal kompleman 2 (C2) eksikliği olanlarda hastalığın insidansının arttığı rapor edilmiştir. Canlı donörden yapılan nakillerde hastalığın tekrarlama riskinin daha yüksek olması, bazı olgularda genetik predispozisyonun varlığını düşündürmektedir (11).

Henoch Schönlein purpurası Batı Avrupa, Japonya, Uzak Doğu, Kuzey Amerika gibi soğuk iklime sahip bölgelerde daha yaygındır. Siyah ırkta ise nadir görülmektedir (12).

Etiyoloji

Etiyolojisi tam bilinmemektedir. İlkbahar ve kış aylarında hastalığın insidansında artış görülür (11, 12). Çocukların %30-50'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü bulunur. ÜSYE etiyojisinde rol alan bakteriyel, viral etkenler tetikleyici olarak görülmektedir. Bazı ilaçlar (penisilin, ampisilin, eritromisin, kinin, kinidin), soğuk maruziyeti, bazı yiyecekler, bazı aşular (tifo, paratifo, kızamık, kolera, sarıhumma), böcek ısırıkları tetikleyici olduğu düşünülen faktörler arasındadır (13, 14).

Patogenez

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İmmünkompleks ilişkili bir hastalıktır (15). HSP' li hastaların serum IgA, IgA içeren immünkomplekslerin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (15,16). Tüm HSP' li hastaların serumlarında hafif molekül ağırlıklı IgA1 içeren immünkompleksler vardır. HSP böbrek nefriti (HSPN) olan hastaların serumlarında daha ağır moleküller olan IgA1-IgG içeren immün

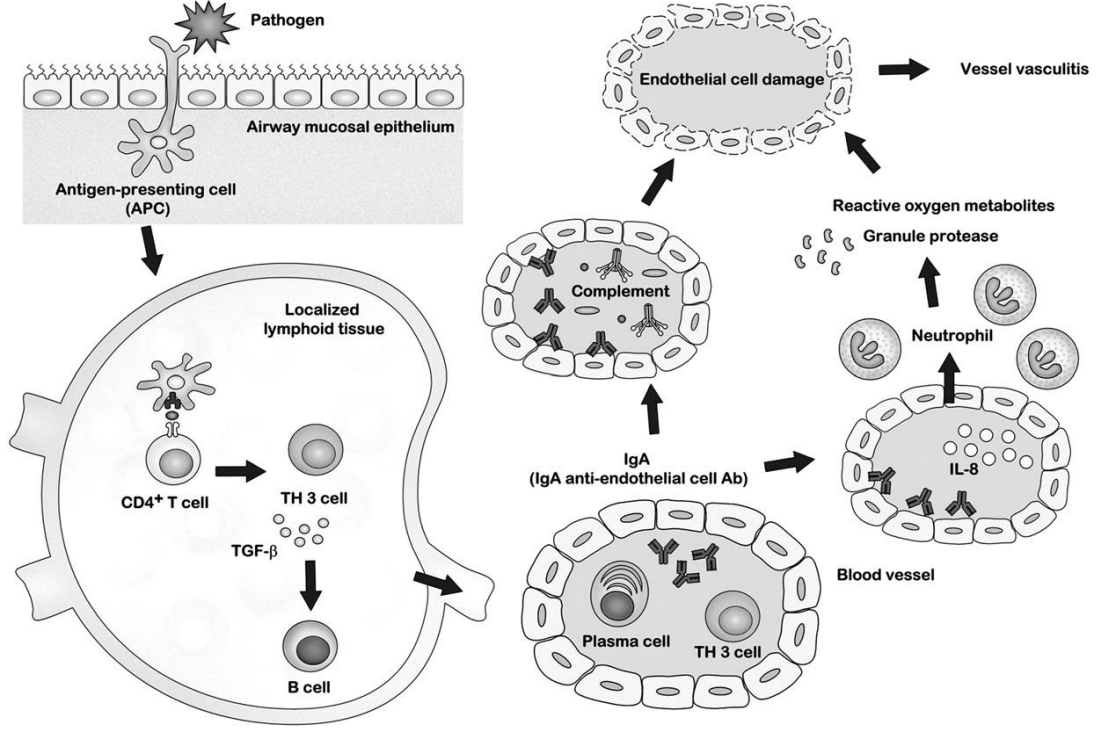
kompleksler tespit edilmiştir. Bu komplekslerin etiopatogeneizde önemli yerleri olduğu bilinmektedir (17).

Henoch Schönlein purpurası nefriti ve IgA nefropatisinde ortak olarak IgA1, dolaşan immün kompleksler ve mesengial immün depositler vardır. Ancak (IgA2) HSP'de böbrek tutulumunda bulunmaz. Her ikisinde de yükselmiş galaktoz bağımlı IgA1 (Gd-IgA1) seviyesi mevcuttur. Çeşitli kanıtlar Gd-IgA1'in HSP ve IgA nefropatisinde çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Mukozal dokulardan ve kemik iliğinden üretilen defektif Gd-IgA1'lerin HSP nefritine ve IgA nefropatisine sebep olduğu düşünülmektedir. Dolaşan polimerik Gd-IgA1 molekülleri antikorlar tarafından (Anti-glycan IgG veya IgA1) tanınır ve dolaşan immün kompleksler oluşur (18). Boyutlarından dolayı immün kompleksler karaciğerdeki reseptörler tarafından etkili bir şekilde tanınmaz, katabolize edilemez nu nedenle dolaşımdaki miktarı artar. Bu immün kompleksler böbrek mezengiumunda depositler oluştururlar ve mezengial hücrelere bağlanıp hücrel aktivite oluşturmalarından dolayı glomerüler hasara neden olurlar (18).

Sonuç olarak mezengial hücreler çoğalmaya başlar, ekstrasellüler matriks komponentlerini, sitokinleri ve kemokinleri aşırı derecede üretmeye başlarlar. Mezengial hücre üzerinde polimerik IgA1 için CD71 (transferrin reseptörü) bulunmuştur ve bu olay immün komplekslerin mezengial hücrelere nasıl bağlandığını açıklamaktadır (18). Mezengial hücre üzerinde CD71 ekspresyonunun HSP nefriti ve IgA nefropatisi nedeni ile takip edilen çocuklarda diğer glomerüler hastalıklara göre artmış olduğu bulunmuştur (14, 19).

Kanda miktarı hızla artan ve karaciğer tarafından uzaklaştırılamayan immün kompleksler hedef organlara yerleşerek kompleman yolaklarını aktive ederler (18). Kompleman aktivasyonu klinik tablonun oluşmasından sorumlu temel mekanizmalardan biridir (19). Renal mezengiumda biriken IgA immün kompleksleri mezengial hücreleri aktive ederler. Bu durumda makrofajlar ve lenfositler aktive olarak sitokin fırtınası oluştururlar ve kemokinler ve sitokinler dolaşıma salınır (20). Bu mekanizma mezengial proliferasyon, matriks ekspansiyonunu ve inflamatuvar hücre birikimini açıklar. Nefrit oluşumunda başka mekanizmalar da suçlanmaktadır. A Grubu beta hemolitik streptokok kültürleri pozitif olan %20-30 hastada böbrek

tutulumu ilişkili plasmin reseptörü önemli mekanizmalardan biri olabilir denilmektedir (14).



Şekil 2. HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez (4).

Klinik Bulgular

Henoch Schönlein purpurası genellikle akut başlangıç gösterir. Oluşan küçük damar vaskülitine bağlı olarak cilt, böbrek ve gastrointestinal sistem ile ilişkili klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır (10).

Cilt Bulguları

Henoch Schönlein purpurasındaki alt ekstremitelerde daha fazla olan purpurik döküntü hastalığın karakteristik cilt tablosunu oluşturduğundan tanı koydurucudur. HSP'de purpurik döküntü daha az sıklıkla üst ekstremitelerde, yüz ve nadiren de gövdede yerleşebilir. Bazen döküntü oluşmadan önce vezikülobüllöz, makülopapüler ve ürtikeryal hedef tarzında lezyonlar görülebilir ve henüz diğer semptomlar yoksa yanlış tanı koyulmasına yol açabilirler. Klinik olarak trombositopeni ile seyreden döküntülerden, basınç gören yerlerde yoğunlaşmasıyla ayırt edilebilir. Bu hastalarda çorap lastiğine uyumlu bölgede döküntünün yoğunlaşması elastik çorap bulgusu (Koebner fenomeni) olarak bilinir. HSP'deki purpurik döküntünün diğer önemli bir

özelliği akral ve simetrik dağılımıdır. Çoğu olguda da döküntülere ek semptomlar eşlik eder (20, 21).

Henoch Schönlein purpurasının önemli bir cilt bulgusu da subkutan ağırlı şişliklerdir (4, 5, 7). En sık el, ayak, saçlı cilt daha az sıklıkla yüz, orbita çevresi, skrotum ve lomber bölgelerde yerleşir. Küçük çocuklarda genellikle saçlı cilt ve yüzde görülür. Klinik tablo tam oturmadan çok önce ya da çok sonra ortaya çıkabileceğinden tanıda güçlük yaratır. Bu yüzden çocuklardaki lokalize ağırlı ödemlerde ayırıcı tanıda HSP mutlaka düşünülmelidir (22).

Eklem Bulguları

Artrit veya artralji HSP'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır ve olguların %60-84'ünde görülmektedir (23). Olguların yaklaşık dörtte birinde döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. HSP' de görülen artritte tipik olarak şişlik, ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı gözlenir; eritem, ısı artışı ve efüzyon nadirdir (11).

Artrit, eklemlerde şişme ya da ağırlı periartiküler yumuşak doku şişliği olarak görülür. Eklem tutulumu genellikle periartiküler olup eklem içine kanama ve efüzyon yoktur. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur (6, 14, 24) nadiren el bileği parmakları etkilenebilir (4). Eklem dağılımı poliartiküler şekildedir. Eklem bulguları geçici ise de aktif hastalık süresince yeniden belirginleşebilir (15). Eklem bulguları genellikle birkaç günde sekel bırakmadan iyileşir (4, 12).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülür (25, 26). Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kanlı dışkılama temel gastrointestinal sistem tutulum belirtileridir. Karın ağrısı bazı hastalarda apandisiti taklit edebilir. Hastaların yaklaşık %5'inde gastrointestinal komplikasyonlar meydana gelir. En sık görülen gastrointestinal sistem komplikasyonu invajinasyondur. Barsak iskemi ve infarktı, nekroz, perforasyon, fistül formasyonu, geç ileal strüktür, akut apandisit, ağır üst gastrointestinal kanama, pankreatit, psödomembranöz kolit HSP'de görülebilen nadir komplikasyonlardır (27).

Solunum Sistemi Tutulumu

Solunum sistemi tutulumu çok nadir olarak görülmektedir. Akciğer difüzyon kapasitesinde azalma, alveol içi kanama ve interstisyel pnömoni görülebilir (28) .

Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Santral sinir tutulumu (SSS) HSP' de sık değildir. En sık bulgu baş ağrısı görülür. Bilinç durumunda minimal değişiklikle karakterize ensefalopati, değişken duyu durumu, nöbet, subdural kanama, beyin parankimi içine kanama, koma, Guillain Barre sendromu, enfarktüs ve periferik nöropatiler de görülebilir (28-30) .

Genitoüriner Sistem Tutulumu

Böbrek dışı genitoüriner tutulum her zaman akılda tutulmalı ve anamnezde sorgulanmalıdır (31,32).

Genitoüriner tutulumlar akut skrotum, üretrit, mesane duvarı içine kanama, kanamalı spermatik kord, priapizm, spermatik ven trombozu ve epididimoorşittir (31). Penil tutulum bildirilmiş olmakla beraber çok nadirdir. Akut skrotum önemli bir klinik durum olup testis torsiyonu ayırıcı tanısında yer almaktadır.

Böbrek Tutulumu

Henoch Schönlein purpurasında prognozu belirleyen, potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur (33). Böbrek tutulumu büyük çocuklarda %50 ve süt çocuklarında %25 sıklıkla bildirilmektedir. İki yaş altı çocuklarda ise sadece %2–5 oranında görüldüğü bildirilmektedir (34). HSP tanısı alan hastaların tanı sonrası iyi izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Genellikle böbrek tutulumu tipik palpabl purpurik döküntü başlangıcından sonraki üç ay içerisinde görülür. Böbrek tutulumu hastaların %80' inde ilk 4 haftada, geri kalan %20'sinde ikinci ve üçüncü aylarda ortaya çıkar (35).

Henoch Schönlein purpurasında böbrek tutulumunun genellikle iyi seyirli olduğu bilinmektedir; ancak literatürde bu düşüncüyü desteklemeyen çalışma sonuçları da vardır. Çocuklarda %90'a varan düzeyde hastalığın hafif geçirildiği ve sekel bırakmadığı, %2–13 oranında da böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (36). Bazı yayınlar ise hastalığın %10-25'inde kötü prognozlu seyrettiği ve çocukların %3'ünde diyaliz ihtiyacının geliştiğini bildirmişlerdir (37). Bazı etkenlerin böbrek tutulum oranını arttırdığı tespit edilmiştir. HSP'nin klinik seyri sırasında böbrek tutulumu riskini arttıran faktörler tablo 1'de verilmiştir (38).

Tablo 1. HSP’ de böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri (38)

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

Kanlı gaitası olan çocuklarda böbrek hastalığı riskinin, gaitada gizli kanı negatif olanlara göre 7,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hastanın ilk tanı aldığı zaman hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesinin böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Böbrek tutulumuna etkili olabilecek diğer faktörler; hastalığın yaz mevsiminde başlaması, başlangıcında anemi olması ve relaps olarak belirtilmiştir. Hastalığın başlangıcından önce kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki kesin bir ilişki bulunamamıştır.

Böbrek hasarının en iyi göstergesinin nefrotik sendrom olduğu belirtilmiştir (38). HSP’de nefrit klinik olarak MEADOW sınıflandırmasına göre gruplandırılır (Tablo 2).

Tablo 2. HSP nefritinin Meadow’a göre sınıflandırılması (38)

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

Böbrek tutulumunun en erken bulgusu genellikle hematüridir. HSP’de böbrek tutulumuna ait semptomlar geniş bir spektrum gösterir. Mikroskopik ve/veya makroskopik hematüri, proteinüri, daha seyrek olarak nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan değişik klinik tablolar görülebilir (26, 39).

Henoch Schönlein pururasında böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerülonefrite kadar geniş bir yelpaze

içerisindedir. Hastaların %1-3'ünde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. HSP nefritinde en ağır görülen form nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görüldüğü klinik tablodur. En hafif formda böbrek yetmezliği gelişme riski %5'in altında iken en ağır formda %50'nin üzerine çıkar. Ağır glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent olması durumunda ileri dönemde böbrek komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır (33).

Klinisyenlerin böbrek tutulumu olan çocukların tedavisi hakkında karar vermede yaşadıkları zorluklardan birisi böbrek tutulum şiddetinin biyopsi yapılmadan belirlenememesidir. Nefritik ve nefrotik sendromun tek başına hematüri ile karşılaştırmasında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme oranı relatif riski 11,9 kat artmış olarak tespit edilmiştir (40).

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan iyileşebilmektedir. Bu nedenle tedavi yolunu seçmede histopatolojik bulgular yol gösterici olmaktadır. Hematüri ve diğer böbrek tutulum bulgularının uzun sürmesinin HSP nefriti için kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (41). Günümüzde böbrek biyopsi endikasyonları Tablo 3' te belirtilmiştir.

Tablo 3. HSP nefritinde böbrek biyopsi endikasyonları (42)

Başvuruda akut renal bozukluk/nefritik sendrom varlığı
Normal böbrek fonksiyonları ile birlikte 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi
Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı
Persistan proteinüri

Diğer Klinik Bulgular

Henoch Schönlein purpurasında göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit ve subkonjonktival kanama nadiren görülen klinik bulgulardır, kas içi kanamaları da görülebilmektedir (43).

Laboratuvar Bulguları

Henoch Schönlein purpurasında tanı koymada spesifik yol gösterici bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızında artma ve eozinofili, CRP artışı sık olarak saptanmaktadır (44). Trombosit sayısı, kanama zamanı, PT ve aPTT normaldir, bazı hastalarda trombositoz görülebilmektedir. Renal tutulumda hematüri, lökositüri, proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanabilmektedir. Bazı hastalarda proteinüri nefrotik düzeyde olabilmektedir (45). Gastrointestinal tutulum olan hastalarda gaitada gizli kan pozitif bulunabilmektedir. Serum IgA düzeyi olguların %10-50'sinde artmış olarak saptanabilmektedir (46). HSP'li çocukların üçte birinde ASO titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Antikardiolipin ve antifosfolipid antikorları nadiren pozitif olabilmektedir (47).

Histopatolojik Bulgular

Hastaların cilt ve böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde başta kapillerler olmak üzere arteriol ve venüllerin etkilendiği görülür. Hasarlı dokularda küçük damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ile çevrilidir ve eritrositler damar dışına çıkmıştır. Tutulan damarlarda ve çevrelerinde nükleer artıkları ve kollajen fibrillerine sıklıkla rastlanır. Arteriyollerde nadiren fibrinoid nekroz da görülebilir. Kapiller ve venüllerin içinde tromboz görülebilir. Tanı için zorunlu patolojik bulgu, “parçalanmış polimorfonükleer lökositler” olarak tanımlanabilecek olan lökositoklastik vaskülittir (6, 48). Direkt immun floresan (DİF) incelemede ise cildin hem lezyonlu hem lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin % 70'inden fazlasında belirgin IgA ve kompleman 3 birikimi gösterilmiştir (6).

Henoch Schönlein purpurasında primer renal lezyon proliferatif glomerülonefrittir. Hem endotelial hem mezankimal hücrelerde proliferasyon görülür. Glomerüller, polimorfonükleer hücrelerle doludur. Hastalıkta böbrek tutulumu fokal ve segmental özellik gösterir diffüz tutulum nadirdir. Mezangial hücreler ve matriksteki fokal ve segmental proliferasyon kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir. Çoğunlukla hipersellülarite, segmental skleroz, fibroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. En sık görülen lezyon ise hafif, fokal segmental mezangial proliferasyondur. İnterstisyel alanda da enflamasyonun özellikleri görülür (11). HSP nefritinin böbrek biyopsi bulguları International Study of Kidney Disease in Children

(ISKDC) sınıflandırmasına göre 6 gruba ayrılmıştır (49). Bu sınıflama Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. ISKDC'ye göre HSP' de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması (49)

Evre I Minimal glomerüler değişiklikler
Evre II Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre III Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent <%50
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre IV Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent %50 -%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre V Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent >%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre VI Pseudomezengiokapiller glomerülonefrit

Tanı

Henoch Schönlein purpurası tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1990 yılında yayınlanmıştır (Tablo 5). Bu ölçütlerden ikisinin varlığıyla HSP tanısı konabilmektedir. En az iki ölçütün bulunması durumunda HSP tanısı için duyarlılığı %87,1, özgüllüğü %87,7 olarak belirtilmektedir (16).

Tablo 5. Amerikan Romatoloji Koleji 1990 tanı ölçütleri (16)

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

European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından 2008 yılında HSP tanı kriterleri güncellenmiştir. Alt ekstremitelerde yaygın palpabl purpura mutlak kriter olarak belirlenmiş, aşağıdaki 4 kriterden birinin varlığında HSP tanısı konabileceği belirtilmiştir (Tablo 6)

Tablo 6. EULAR/PRINTO/PRES'e göre HSP tanı ölçütleri (22)

Mutlak kriter Trombositopeni olmadan palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak bulunan döküntü

Diğer kriterler

1- Karın ağrısı (akut gelişen, yaygın abdominal ağrı)

2- Histopatoloji (IgA depolanmasının eşlik ettiği lökositolastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)

3- Artrit/artralji (akut başlangıçlı)

4-Böbrek tutulumu:

İdrarda proteinüri $> 0,3g/24$ saat veya

İdrar albumin/kreatin > 30 mmol/mg veya

Mikroskopik hematüri (> 5 eritrosit)

Henoch Schönlein purpurasında küçük damarların vaskülitisi sonucunda subserozal, submukozal ödem ve hemorajik infiltrasyon oluşabilir. Buna bağlı olarak GİS duvarında kalınlaşma görülebilir (50). Bu nedenle HSP'de GİS tutulumunu göstermede noninvaziv bir yöntem olan ultrasonografi (USG) önerilmektedir. Ayrıca GİS tutulumunun komplikasyonu olarak invajinasyon, perforasyon, obstrüksiyon, barsak iskemisi ve infarktı saptanabilmektedir (23).

Ayırıcı Tanı

Henoch Schönlein purpurasının ayırıcı tanısında purpura, artrit, akut karın ağrısı ve hematüri yapabilecek tüm hastalıklar düşünülmelidir. Purpura ayırıcı tanısı hemorajik hastalıklar, septisemi ilaç reaksiyonları ve diğer vaskülitlerle yapılmalıdır. Bu amaçla ayrıntılı anamnez alınması önemlidir. Trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları tanıda yardımcıdır. HSP'de bu testler normaldir. Septisemide olgu hasta görünümüdür. Ateş daha yüksek ve purpurik döküntü daha yaygın yerleşimlidir (49).

Akut batın tablosuna neden olabilecek apandisit, pankreatit gibi durumlardan, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumonia* gibi bakteriyel enterokolitlerden, enflamatuar barsak hastalıklarından ve neoplazmlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (51).

Böbrek bulgularının akut glomerülonefrit, nefrotoksisite veya diğer kronik böbrek hastalıklarına neden olan diğer tablolardan ayırt edilmesi gerekmektedir. C3 düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Belirgin döküntüsü olmayan hastalarda IgA nefropatisinin de HSP'den ayırımı önemlidir (51). İlk semptomu artrit olan hastalarda akut romatizmal ateş ve juvenil idiopatik artrit açısından dikkatle değerlendirilmelidir (49).

Atipik döküntü ve artrit varlığında diğer vaskülitik hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE), Wegener granuloatozisi ve Poliarteritis nodosa (PAN) ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. Anti nükleer antikor (ANA), Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), Romatoid faktör (RF) ve C3 düzeylerinin ölçümü tanıda yol göstericidir.

Henoch Schönlein purpurasında romatolojik belirteçler negatif (RF, ANA, Anti ds DNA) bulunur. Serum C3 düzeyi normal, damar duvarında ve mezengiumda IgA depolanması varsa HSP, C3 düzeyi düşük, damar duvarında ve mezengiumda IgG ve C1q depolanması varsa SLE düşünülebilir (49, 51). Skrotal ödem ve testislerde ağrının testis torsiyonu ve malignitelerinden ayırımı büyük önem taşır (51, 52).

Henoch Schönlein purpurası çocukluk çağında görülen diğer iki purpurik hastalıktan ayırt edilmelidir. Birincisi süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi, ikincisi hipersensitivite vaskülitidir. Süt çocukluğunun akut hemorajik ödemi için ateş, büyük purpurik lezyonlar ve ödem tipiktir. Hastalık birkaç hafta içerisinde geriler. Ancak purpuranın enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerinin dışlanması gerekir. Hipersensitivite vaskülitisi bir ilaca veya enfeksiyona maruz kalma sonrası ya da idyopatik olarak ortaya çıkan küçük damar vaskülitidir. Postkapiller venülleri tutan lökositoklastik vaskülitidir. Hastalarda ateş, ürtiker, artralji, lenfadenopati, yüksek sedimentasyon ve düşük kompleman düzeyi görülür. Düşük C3, C4 seviyesi ve damar duvarında IgA saptanmaması ile HSP'den ayrılır (8). Hemorajik döküntüyle gelen her hastada çocuk istismarı da akılda tutulmalıdır (11).

Tedavi

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda öncelikle yapılması gereken destek tedavisidir. Mutlak istirahat, yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hastanın yatırılarak tedavi edilmesi şart değildir (1, 8, 10). Oral alımı kötü olan, şiddetli karın ağrısı varlığı, GİS kanama bulgusu, bilinç durumunda değişiklik, ağır eklem tutulumu, böbrek yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalar hastaneye yatırılarak yakın izlenmelidir. Hastaneye yatırılan hastalar yaşamsal bulguları, idrar çıkışı, hematokrit izlemi, gaitada gizli kan takibi, idrar tetkikleri, aralıklı karın muayenesi ve GİS semptomları açısından takip edilmelidir. Hastalarda hematokrit düşüşü ve kalp yetmezlik bulguları varsa eritrosit desteği verilebilir. GİS komplikasyonları açısından uyanık olunmalı ve gerekirse tetkik edilerek çocuk cerrahiden yardım istenmelidir (52, 53). Bilinç durumu değişikliğinde santral sinir sistemi tutulumu akılda tutularak o açıdan hasta tetkik edilmelidir. Ağır artritli hastalara nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar başlanmalıdır (28 - 30).

Steroid tedavisine dirençli nefrotik sendromu olan ve böbrek biyopsisinde, %50'den fazla glomerülde kresent saptanan hastalar ile ciddi karın ağrısı, gastrointestinal hemoraji, ağır doku ve skrotal ödem varlığı, nörolojik sistem tutulumu, pulmoner hemoraji durumlarında kullanılmaktadır. Prednizolon 1–2 mg/kg/gün dozunda yedi gün süre ile kullanılmakta, 2–3 hafta içerisinde azaltılarak kesilmektedir (10).

Henoch Schönlein Purpura Nefritinde Tedavi

Steroidler, immünsupresifler ve antikoagülanlar HSP nefritinde en sık kullanılan ilaçlardır. Henoch Schönlein purpurasında renal tutulumun bilinen etkin bir tedavisi yoktur. HSP'de erken kortikosteroid kullanımının böbrek tutulumunu etkileyip etkilemediği konusunda tam bir fikir birliği yoktur ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (10, 40).

Prognoz

Henoch Schönlein purpurası genellikle iyi seyir gösteren ve bulguları kendiliğinden kaybolan bir hastalıktır. Başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesi, GİS ve santral sinir sisteminde (SSS) oluşan komplikasyonlar HSP'de prognozu belirleyen esas faktörlerdir.

Hastalığın bulguları genellikle ilk on gün içinde geriler, fakat klasik iyileşme süresi ortalama 4–6 haftadır. Olguların yaklaşık % 50'sinde birkaç yıl sonra kadar sistem bulgularında tekrarlamalar görülebilir (11). Özellikle cilt döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlamasının prognozu olumsuz yönde etkilemediği, ancak ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (52).

Hastalık invajinasyon ve perforasyon gibi akut karın tablosuyla komplike olabilir. İnvajinasyon gelişen olgularda postoperatif mortalite % 20 iken, operasyona alınmayan olgularda mortalitenin % 50 olduğu saptanmıştır (40).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %1-5'inden HSP' ye bağlı böbrek tutulumunun sorumlu olduğu belirtilmiştir (25). Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. HSP' de böbrek tutulumuna bağlı mortalite %1-3'tür.

Nonnefrotik sınırlarda proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 3–6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15'inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun dönem yakından takip edilmelidirler.

Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra % 40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, % 20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir (1, 44).

Henoch Schönlein purpurasında böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile sonucu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (41). Narchi ve ark. (41) yaptığı, 1133 HSP' li çocuğu içeren çalışmada, ilk başvuruda izole hematüri veya nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan çocukların uzun dönem takiplerinde, %1,6'sında renal bozukluk geliştiği, nefrotik ya da nefritik sendrom ile başvuran hastaların % 19,5'inde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir (41). Başka bir çalışmada izole hematüri ya da proteinüri ile başvuranların %11-13'ünde, nefritik ya da nefrotik sendrom ile

başvuranların %35-44'ünde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği saptanmıştır (21).

İlk tanı koyulduğunda böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerulonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmında böbrek fonksiyonları iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulgularındaki bozukluk devam edebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır (49).

Direkt İmmünfloresan İnceleme (DİF)

İmmünolojik incelemeler HSP'nin tanısında laboratuvar yöntemlerin yetersiz kalması önemli hale gelmiştir. HSP'de cilt ve böbrekte IgA, fibrinojen ve C3 birikimi görülmektedir (54 - 56). HSP'de direkt immünfloresan incelemede IgA baskınlığı %90- 100 oranında duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Özellikle başta C3 olmak üzere fibrinojen, IgM, IgG gibi immünreaktanların birlikteliğinde IgA birikiminin baskın olması tanıda yardımcıdır (57). Son dönemde bir prospektif çalışmada IgA yanında IgM birikiminin prognoz açısından negatif yönde etkili olduğu şeklinde bir bildiri mevcuttur (8).

Henoch Schönlein Purpurası ve Ailevi Akdeniz Ateşi Birlikteliği

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş epizodları ve seröz membranların enflamasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. AAA'nın toplumda görülme sıklığı %1'dir. Akdeniz kökenli etnik gruplarda sık görülmektedir. Hastalığın genetik olarak aktarımı otozomal resesiftir. Hastalıkta görülen atakların %86'sı 10 yaşından önce başlamaktadır. AAA'da ateş genellikle 38°C'nin üzerindedir. Ateşin süresi yaklaşık 12-72 saat sürmektedir.

Ateş yüksekliğinde sıklıkla artrit ve karın ağrısı da eşlik etmektedir. Karın ağrısının diğer akut karın yapabilecek durumlardan ayırt edilmesi gereklidir. Artrit genellikle monoartrit şeklinde olup, alt ekstremitelerdeki büyük eklemleri tutmaktadır. Erizipel benzeri döküntüler daha çok alt ekstremitelerin ön yüzünde veya ayakların dorsal yüzünde görülmektedir (58-59). HSP, PAN gibi vaskülitler AAA'lı hastalarda

daha sık görülmektedir. AAA ve HSP birlikteliği yaklaşık %5 olarak bildiren literatürde çalışmalar raporlanmıştır (46).

PENTRAKSİN-3

Pentraksinler, multimerik yapı ile karakterize akut faz proteinleridir. Pentraksin ailesi ilk olarak 1990'lı yıllarda, endotelial hücrelerde İnterlökin – 1 (IL-1) bağımlı gen ya da fibroblastlarda, Tümör nekroz faktör (TNF) stimule gen diye adlandırılan protein sentez eden, protein zinciri olarak tanımlanmıştır (60, 61). Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılmaktadır. En iyi bilinen CRP ve serum amiloid A (SAA) klasik kısa pentraksinlerdir. Uzun pentraksinlerin prototipi PTX3'tür.

Pentraksinler ekstrasellüler matriks komponentlerinin ve hücre artıklarının uzaklaştırılmasını ve mikroorganizmalara karşı direncin oluşmasını sağlamaktadır. Klasik pentraksinlerden olan CRP ve SAA inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak, IL-6 tarafından indüklenerek karaciğerden sentezlenen akut faz proteinleridir (62, 63). Pentraksinler humoral immün sistemin temelini oluşturmaktadır. Apoptotik hücreler ve bu hücrelerin bileşenlerine bağlanarak immünojenitelerini sınırlamakta ve otoimmünite riskini azaltmaktadır (60).

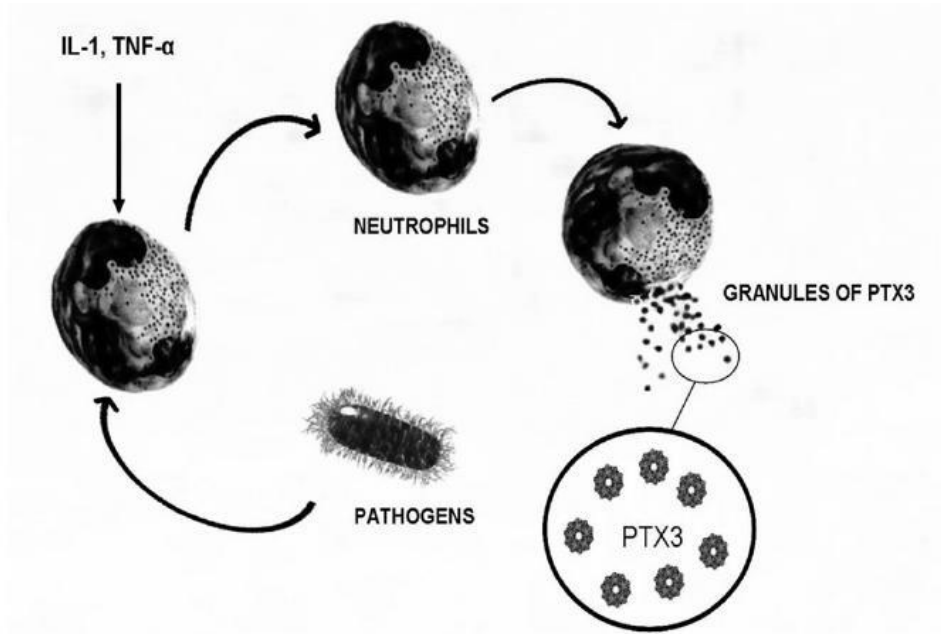
Pentraksin-3 geni 3. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Pentraksin-3, pentraksin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. Vücutta enflamasyonun başlamasından hemen sonra serum düzeyi yükselir ve ortalama 7,5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Yaklaşık 3-5 gün içinde normal düzeye dönmektedir. Normal plazma düzeyinin 1,5 ng/mL'nin altında olması gerekir.

CRP karaciğerden salınarak, lokal enflamasyona sistemik yanıtı gösterirken, PTX3 direkt hasarlı doku tarafından salınmakta ve vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtmaktadır (62, 63).

Promoter bölgesi transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma alanları içermektedir. Kısa pentraksinlerin üretimi IL-6 ile tetiklenir. PTX3 yapımı lipopolisakkaritler, dış membran Protein A (OmpA), IL-1 β ve TNF- α ve toll like reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır. Doku tamirinde ve yeniden yapılanmasında mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve

fibroblastlardaki IL-10 ve PTX3 ekspresyonu, ana düzenleyici olarak rol oynamaktadır (62, 63).

Pentraksin-3 üretiminde myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, mezenşial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır (64). Polimorfonükleer hücrelerden sadece nötrofillerin granüllerinde (eozinofil ve bazofil granüllerinde yoktur) depolanmış olarak bulunan PTX3'ün %25'i enflamasyona cevap olarak salınır (62, 63).



Şekil 3. Nötrofillerden PTX3 salınımı (62).

Bunlara ek olarak anjiogenez ve neovaskülarizasyonda, doku faktörü salınımını artırarak koagülasyonun başlatılmasında önemli rol oynamaktadır. Nörodejenerasyonu önlemede hasarlı glial hücrelere bağlanarak geri dönüşümsüz hasarı önlemektedir (62, 63).

Pentraksin-3'ün çeşitli hastalıklarda takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabileceğinden söz edilmektedir. Bu hastalıklara verilebilecek örnekler romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kadın infertilitesi, erken membran rüptürü, intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardial hastalıklar, akut myokard

enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik iskemik beyin hasarı, obezitedir (62, 63).

Pentraksin-3 üretiminin sistemik otoimmün hastalığı olan hastalarda alevlenme sırasında kusurlu olduğunun gösterilmiş olması, otoimmün olayların düzenlenmesinde PTX3'ün önemini ortaya koymaktadır. Normal fonksiyonlarının aksine bazı vasküler inflamatuvar hastalıklarda PTX3'ün apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmak yerine, inhibe ettiği ve böylece bölgesel otoimmün reaksiyonlara yol açtığı görülmüştür (62, 63).

Histopatolojik olarak küçük damar vaskülitleri incelendiğinde, apoptotik nötrofillerin artmış olduğu, lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. PTX3 apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından temizlenmesini inhibe etmekte, bu nedenle lökositoklastik vaskülit gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca PTX3 salınımının artmasının, küçük damar vaskülitleri için karakteristik olan apoptotik nötrofillerin birikimine karşı koruyucu olabileceği, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (63).

Pentraksin-3'ün glomerülo nefritlerde renal dokuda birikiminin gösterilmesi, glomerüler ve tübüler hasar gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir (64). PTX3 proinflamatuvar mediatörlerin üretimini uyararak endotel ve mezengial hücrelerinin aktivasyonuna katılmaktadır. PTX3 mezengial hücrelerde trombosit aktive edici faktör (PAF) sentezini arttırmakta, bunun sonucunda glomerüllerde immün kompleks birikimine ve glomerüler filtrasyon hızında bozulmaya yol açmaktadır. (62-65).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2010 – Haziran 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji kliniğinde Henoch Schönlein purpurası tanısı ile takip edilen 226 hastadan klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 205 olguya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Tanı sonrası böbrek tutulumunun değerlendirilmesi açısından 1, 2, 3 ve 6. aylarda, en az 6 ay süre ile düzenli olarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Böbrek tutulumu olan ve böbrek tutulumu olmayan hastalar iki gruba ayrılarak demografik veriler, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı. Tedavi alan olgular kendi arasında; sadece destek tedavisi alanlar, steroid tedavisi alanlar, steroid+antitrombotik tedavi alanlar, pulse steroid alanlar ve steroid dışı immunsupresif tedavi alanlar olmak üzere beş grupta değerlendirildi.

Henoch Schönlein purpurası tanısında ACR 1990 Kriterleri ve EULAR/PRINTO/PRES tarafından 2008 yılında belirlenen kriterler esas alındı (Bkz. Tablo 6, tablo 5) (16, 22).

Kronik hastalığı ve trombositopenisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, kilo, başvuru mevsimi gibi demografik veriler; cilt, eklem, böbrek, GİS, göz, skrotal tutulum gibi klinik veriler; enfeksiyon, alerji öyküsü gibi tetikleyici etkenler kaydedildi. Majör sistem tutulumu dışında skrotal ödem, skalp ödemi, göz kapağında ödem olması atipik tutulum; invajinasyon, apandisit, GİS kanaması olması ciddi GİS tutulumu olarak değerlendirildi. Böbrek tutulumunun şiddeti Meadow kriterlerine göre sınıflandırıldı (38). Renal biyopsi yapılan hastaların örnekleri ISKDC' ye göre histopatolojik olarak sınıflandırıldı (25).

Henoch Schönlein purpuralı çocukların serum üre azotu, kreatinin, CRP, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, fibrinojen, ASO, RF, serum amiloid A (SAA), Sistatin C düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Ayrıca HSP' li çocukların tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatinin oranı, ANA, ANA subgrupları, ANCA, AntidsDNA düzeyleri, gaitada gizli kan sonuçları kaydedildi. Yirmi dört saatlik idrarda bakılan proteinüri düzeyi ile böbrek tutulumu olan hastalarda tutulumunun hastalık başlangıcından sonra kaçınıcı günde ortaya çıktığı not edildi.

Hastaların cilt biyopsisini içeren parafin blokları laboratuvar arşivinden çıkarıldı. Biyopsi materyali çalışmaya uygun olan hastalar seçildi. Materyali yetersiz ya da uygunsuz olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Pentraksin-3 poliklonal antikoru ile immunhistokimyasal çalışma yapılabilmesi için mikroarray yöntemi ile 76 adet blokta 205 adet olguya ait kesitler hazırlandı. Kesitler poly-L-lizinli elektrostatik yüklü lamlara 4-5 µm kalınlığında alındı. Böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında PTX3 ekspresyon varlığı karşılaştırıldı. Meadow kriterlerine göre böbrek tutulumu tanımlanmış hastaların, alınan cilt biyopsi materyallerindeki PTX3 poliklonal antikor tutulumu ve böbrek tutulumu arasındaki ilişkinin gösterilmesi hedeflendi.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.03.2016 tarih ve PAÜ.60116787-020/19900 sayı ile onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi.

Örneklerin hazırlanması ve değerlendirilmesi

Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Anabilim Dalları'nda 2010 – 2016 yılları arasında Henoch Schönlein Purpurası tanısı almış hastalar incelendi. Cilt biyopsisi sonuçları Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından Henoch Schönlein Purpurası ile uyumlu bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak yapılan tarama sonucunda 226 hasta tespit edildi. Gereç ve yöntem kısmında belirtilen kriterlere uygun olarak çalışmaya 205 hasta dahil edildi. Hastaların cilt biyopsisini içeren parafin blokları laboratuvar arşivinden çıkarıldı. Biyopsi materyali çalışmaya uygun olan hastalar seçildi. Materyali yetersiz ya da uygunsuz olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İmmünohistokimyasal boyamalar için hazırlanan mikroarray bloklarından poly-L-lizinli elektrostatik yüklü lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon için etüvde 60°C'de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm boyama süreci Ventana, BechMark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı.

Pentraksin-3 poliklonal antikoruna ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. PTX3 antikoruna için, Bioss Firmasının rabbit antikoruna (TNFAIP5 klonu) kullanıldı. İmmünohistokimyasal markerın firma, klon, dilüsyon bilgileri tabloda gösterilmiştir

Tablo 7. Kullanılan immün belirleyicinin klon ve markası

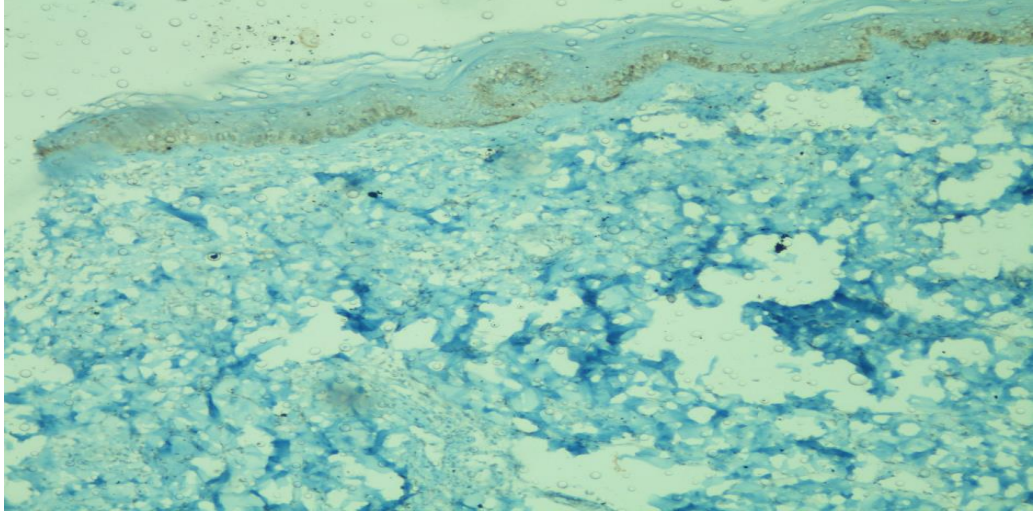
İmmünohistokimyasal marker	Klon	Marka	Dilüsyon
PTX3 Antikoru	TNFAIP5	Bioss	1/150

İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda antikor için kesitin tamamı ışık mikroskopunun (Olympus Bx51) x4, x10, x20, x40 büyütmesinde tarandı. Preparatlardaki antikor tutulum değerlendirmesi için uygun skorlama yapıldı.

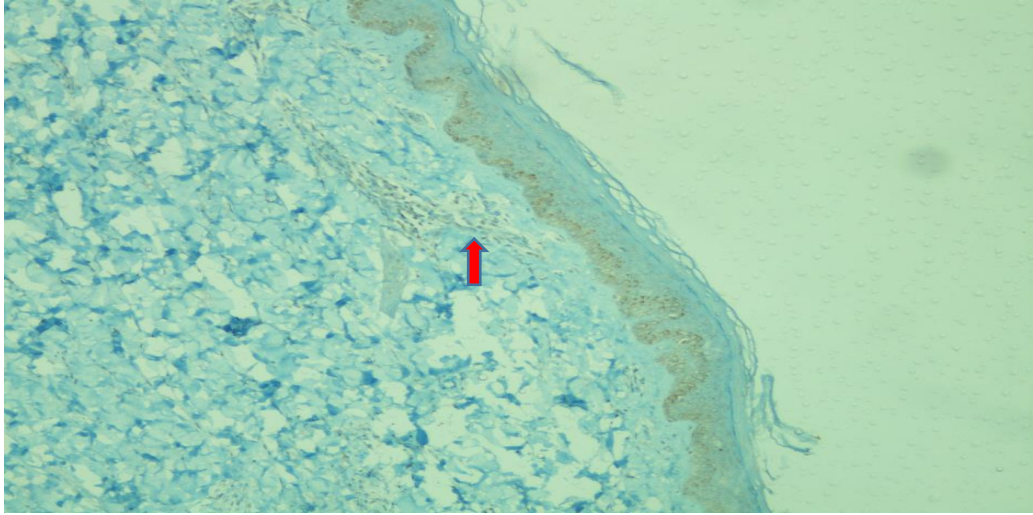
İmmünohistokimyasal değerlendirmede perivasküler alandaki PTX3 tutulumunu semikantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna bakıldı. (0: boyanma yok; +1: Hafif derecede tutulum olması; +2: Orta derecede tutulum olması; +3: Ağır derecede tutulum olması). Boyanma yoğunluğunun skorlaması hafif, orta ya da ağır olarak nitelendirilmesi olguların kendi arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi sonucuna göre kaydedildi.

Tablo 8. Pentraksin-3 Poliklonal antikoruna ile immünohistokimyasal skorlama

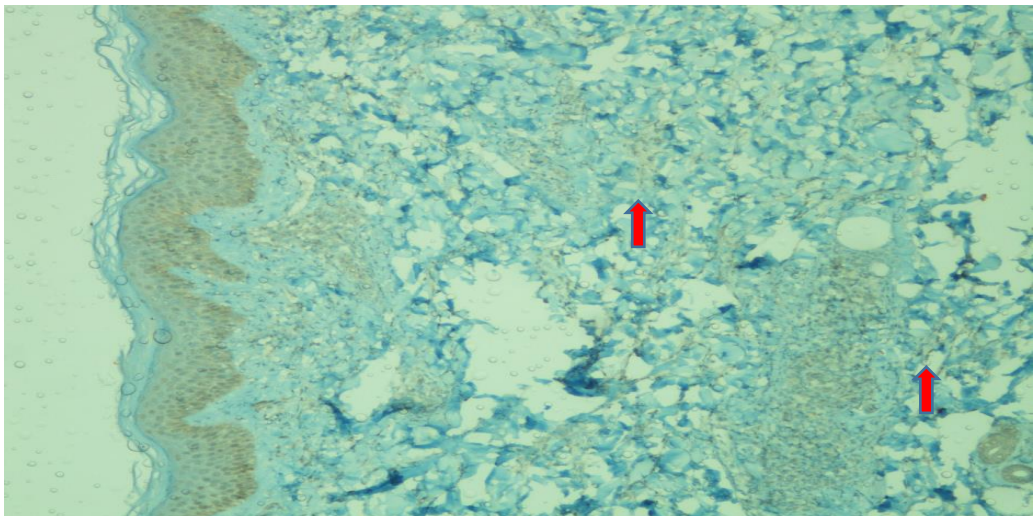
Skorlama	Perivasküler PTX3
Negatif	Boyanma yok
+1	Hafif derecede tutulum olması
+2	Orta derecede tutulum olması
+3	Ağır derecede tutulum olması



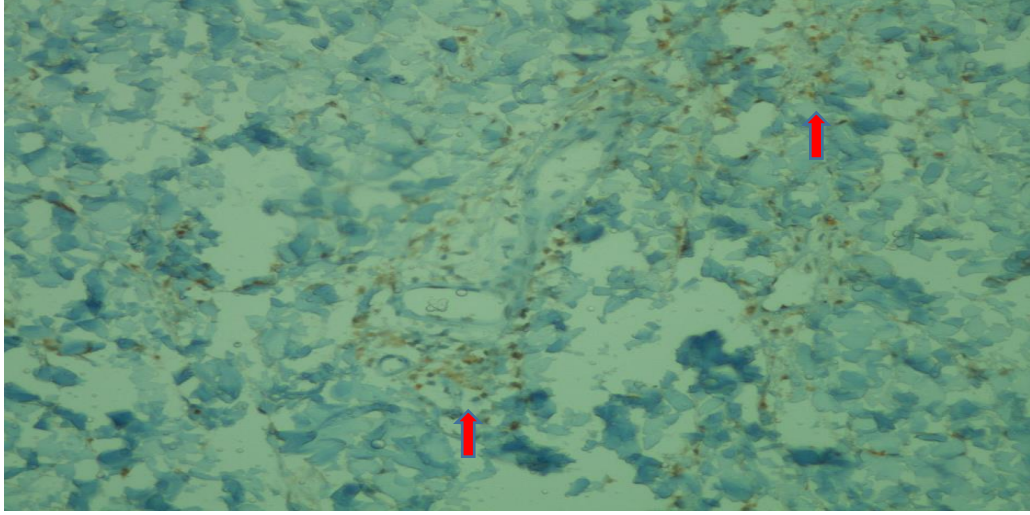
Şekil 4. Ciltte PTX3 tutulumu olmayan hastalar



Şekil 5. Ciltte +1 PTX3 tutulumu olan hastalar (Kırmızı ok: PTX3 tutulumu)



Şekil 6. Ciltte +2 PTX3 tutulumu olan hastalar (Kırmızı ok: PTX3 tutulumu)



Şekil 7. Ciltte +3 PTX3 tutulumu olan hastalar (Kırmızı ok: PTX3 tutulumu)

Klinik ve laboratuvar verilerinin toplanması

Çalışmaya dahil edilen Henoch Schönlein purpuralı çocukların serum üre azotu, kreatinin, CRP, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, fibrinojen, ASO, RF, SAA, Sistatin C düzeyleri ile ESR ve tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatinin oranı, ANA, ANA sub grupları, ANCA, Anti dsDNA düzeyleri, gaitada gizli kan, 24 saatlik idrarda bakılan proteinüri düzeyi, böbrek tutulumu olan hastalarda tutulumun ortaya çıktığı süre, Multipleks Solunum PCR sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar hastaların otomasyon isteminde kayıtlı olan hastanemizde bakılmış laboratuvar verileri taranarak elde edildi. Hastaların venöz kan numuneleri Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda vakumlu jelli düz biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinden elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışılmıştı. Hastaların böbrek ve cilt biyopsi sonuçları, aldıkları tedavi türü, süresi otomasyon sisteminde bulunan ve manuel olarak Çocuk Romatoloji ve Çocuk Nefroloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanan dosyalarındaki epikrizlerle günlük klinik izlem notları değerlendirilerek kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi için *Statistical Package for the Social Sciences* 23,0 (SPSS) yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare analizi ve sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılarak elde edilen veriler sunuldu. Cut-off değerinin belirlenmesinde *ROC eğrisi* yöntemi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Henoch Schönlein Purpuralı Hastalarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Henoch Schönlein purpuralı hastaların 96 (%46)'sı kız, 109 (%54)'u erkekti. Ortalama yaş $7,8\pm 3,64$ yıl, erkek/kız oranı 1,13 saptandı. Hastaların 85 (%41,5)'i kış, 46 (%22,4)'sı ilkbahar, 39 (%19)'u sonbahar, 35 (%17,1)'i yaz mevsiminde başvurdu. Hastalığı tetikleyebilecek muhtemel risk faktörleri değerlendirildiğinde, 169 (%82,4) hastada ÜSYE öyküsü saptandı 36 (%17,6) hastada ise risk faktörü olabilecek enfeksiyon ya da diğer faktörlerin (ilaç kullanımı, allerji vb.) öyküsüne rastlanmadı.

Hastaların tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumu 139 (%67,8) olguda, gastrointestinal tutulum 48 (% 23,4) olguda, böbrek tutulumu 79 (%38,5) olguda saptandı. Hastaların 96 (%47)'sında karın ağrısı, 47 (%22,9)'sinde gaitada gizli kan varlığı saptandı. Ayrıca ciddi GİS tutulumu bulgusu olan hastalar da tespit edildi. Bu grupta, 4 (% 1,9) hastada apandisit, iki (% 1,26) hastada invajinasyon, bir (%0,74) hastada akut GİS kanaması saptandı. Hastaların 15 (%7,3)'inde ultrasonografik incelemede mezenter lenfadenit saptandı.

Atipik sistem tutulumu olan 12 (%5.82) hastanın, ikisinde (%0,97) skalp ödemi, 10 (%4,85)'unda skrotal tutulum, mevcuttu. Ortalama döküntü süresi $8\pm 8,49$ gün olarak hesaplandı. 36 (% 18) hastada bir kez, sekiz (% 3,9) hastada iki kez olmak üzere hastaların 44 (%21,4)'ünde relaps gelişti. 99 (%48,3) hastaya sadece destek tedavisi, 101 (%49,2) hastaya steroid tedavisi, 16 (%7,8) hastaya pulse steroid, 26 (%12,7) hastaya ise steroid+antitrombotik tedavi, 5 (%2,4) hastaya steroid dışında diğer immunsupresif tedaviler (3 (%1,44) hastaya azatiopürin, 2 (%0,96) hastaya siklofosfamid) verildi. Hastaların 79 (%38,5)'unda başvurudan sonraki ilk ay içinde, böbrek tutulumu gelişti. HSP'li hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 10'da belirtildi.

Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde 81 (%39,5) hastada serum IgA düzeyi yüksek saptandı. İki (%0,96) hastada serum C3 ve C4 değerleri düşük saptanmakla birlikte, izlemde bu değerler normale döndü. Hastaların 68 (%33,2)'inde ANA, 21 (%10,2) hastada ANCA, 5 (%2,4) hastada Anti dsDNA, 6 (%2,93) hastada Anti-jo1, 3 (%1,46) hastada AntiSm-1 pozitif saptandı. HSP'li hastaların tamamına cilt biyopsisi yapıldı. Hastaların tümünde IgA, 75 (%37)'inde IgM, 53 (%26)'ünde

C3c, 32 (%16)'sinde eozinofil, 14 (%6,8)'ünde IgG, 7 (%3,41)'sinde C1q, 123 (%60)'ünde fibrinojen, 155 (%76)'inde fibrinoid nekroz birikimi saptandı. Böbrek tutulumu olan 79 (%38,5) hasta Meadow sınıflamasına göre değerlendirildi; buna göre 19 (%9,3) hastada 1. derece, 60 (%29,2) hastada 3-4-5. derece böbrek tutulumu mevcuttu. 38 (%18,6) hastada hematüri, 60 (%29,2) hastada proteinüri, 7 (%3,4) hastada hipertansiyon saptandı.

Tablo 9. HSP'li hastalarının demografik özellikleri ve klinik bulguları

Yaş	n(%)
< 7 yaş	82 (40)
≥ 7 yaş	123 (60)
Cinsiyet	
Kız	96 (46)
Erkek	109 (54)
Mevsim dağılımı	
Kış	85 (41,5)
İlkbahar	46(22,4)
Sonbahar	39 (19)
Yaz	35 (17,1)
Risk faktörleri	
ÜSYE (+)	169 (82,4)
Enfeksiyonu olmayan	36(17,6)
Sistem tutulumu	
Cilt	205 (100)
Eklemler	139 (67,8)
GİS	48 (23,4)
Böbrek	79 (38,5)
Tedavi	
Semptomatik	99 (48,3)
Steroid	101 (49,2)
Pulse steroid	16 (7,8)
Steroid+antitrombotik	26 (12,7)
Steroid dışı immunsupresif	5(2,5)
Böbrek tutulum zamanı	
1. ay	205 (100)

Tablo 10. HSP'li hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Ortalama	Standart sapma	Median (Minimum-Maksimum)	p
CRP (mg/dL)	1,5	±1,64	1 (0,2-12)	>0,05
ESR (mm/saat)	31	±12,2	31 (9-76)	>0,05
Fibrinojen (mg/dL)	256	±120	232 (120-750)	>0,05
Serum Amiloid A(mg/dL)	79	±172	12 (0,08-832)	>0,05
Sistatin C(mg/dL)	0,75	±0,69	0,7 (0,1-3)	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	11,8	±1,05	12 (9,6-15)	>0,05
Hematokrit (%)	36	±2,75	37 (30-44)	>0,05
Trombosit (x103/ mm3)	301	±134	289 (99-656)	>0,05
Beyaz küre (x103/ mm3)	8816	±2,75	8400(1200-24000)	>0,05
MPV(fL)	6,29	±0,52	6,2 (5-7,8)	>0,05
IgA(mg/dL)	160	±63	145 (34-476)	>0,05
IgM (mg/dL)	162	±117	125 (54-654)	>0,05
IgG (mg/dL)	1260	±236	1244 (644-1930)	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,40	±0,1	0,4 (0,1-0,92)	>0,05
Üre (mg/dL)	24,2	±9,32	23 (6-50)	>0,05
ASO(IU/mL)	135	±153	102 (0-949)	>0,05
RF(mg/dL)	2,85	±3,13	1 (1-17)	>0,05
C3(mg/dL)	130	±25	125 (88-263)	>0,05

Henoch Schönlein Purpuralı Hastaların MEFV Gen Mutasyon Sonuçları

Doksan (%43,5) hastada mutasyon saptanmazken, 115 (%56,5) hastada MEFV gen mutasyonu pozitif saptandı. Tek heterozigot mutasyon hastaların %59'unda, bileşik heterozigot mutasyon %33,5'unda, homozigot mutasyon %7,5'unda pozitif olarak tespit edildi. Henoch Schönlein purpuralı hastalarının MEFV gen mutasyon sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. HSP’li hastaların MEFV gen mutasyon sonuçlarının dağılımı

MEVF GEN MUTASYONU	Sayı (n)	Yüzde (%)	p
Tek heterozigot-E148Q	30	%27	> 0,05
Tek heterozigot-R202Q	23	%20	> 0,05
Tek heterozigot-V726A	14	%12	> 0,05
İki heterozigot-M694V-R202Q	21	%18	> 0,05
İki heterozigot-V726A-R202Q	8	%6,9	> 0,05
İki heterozigot-E148Q-R202Q	10	%8,6	> 0,05
Homozigot-R202Q	6	%5,5	> 0,05
Homozigot-V726A	3	%2	> 0,05
TOPLAM:			
Tek heterozigot toplam	67	%59	> 0,05
Bileşik heterozigot toplam	39	%33,5	> 0,05
Homozigot toplam	9	%7,5	> 0,05

Henoch Schönlein Purpuralı Böbrek Tutulumu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Henoch Schönlein purpuralı böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 12 ve Tablo 13’de gösterilmiştir. HSP’li hastaların 79 (%38,5)’unda böbrek tutulumu gelişirken, 126 (%61,5) hastada böbrek tutulumu gözlenmedi. 19 (%9,3) olguda mikroskobik hematüri, 19 (%9,3) olguda persistan non-nefrotik proteinüri+hematüri, 4 (%1,95) olguda nefrotik proteinüri+hematüri saptandı. Tek başına nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve makroskopik hematüri hiçbir hastada gözlenmedi.

Henoch Schönlein purpurası hastalarında böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p >0,05). HSP’li hastalarda şikayetlerin başlangıç tarihi göre mevsimsel dağılımı ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Böbrek tutulumu olan hastaların beyaz küre, trombosit sayısı, CRP, ESR, fibrinojen, ASO, RF, C3, C4, IgA, IgM, IgG, IgE, Üre, kreatinin, hemoglobin düzeyleri ile böbrek tutulumu olmayanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Henoch Schönlein purpurası hastalarında herhangi bir sistem tutulumu, GGK varlığı, relaps gelişimi, döküntü süresinin 14 günden uzun sürmesi, başvuruda hipertansiyon bulunması, mezenter lenfadenit bulunması ile nefrit gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p >0,05$).

Tablo 12. HSP’li böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Böbrek tutulumu olmayan grup (n:126)	Böbrek tutulumu olan grup (n:79)	P
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dL)	1,48±1,69	1,55±1,57	>0,05
ESR (mm/saat)	30±11	35±13	>0,05
Fibrinojen (mg/dL)	237±99	287±147	>0,05
Serum Amiloid A(mg/dL)	35±53	119±228	>0,05
Sistatin C(mg/dL)	0,6±0,66	0,95±0,56	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	11,8±1	11,9±0,99	>0,05
Hematokrit (%)	36±2	36,5± 2,5	>0,05
Trombosit (x103/ mm3)	291±139	316±129	>0,05
Beyaz küre (x103/ mm3)	8600±3300	8920±3400	>0,05
MPV(fL)	6,3±0,54	6,28±0,48	>0,05
IgA(mg/dL)	156±66	166±56	>0,05
IgM (mg/dL)	173±129	144±94	>0,05
IgG (mg/dL)	1276±224	1234±253	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,4±0,1	0,41±0,11	>0,05
Üre (mg/dL)	23±8	25±9	>0,05
ASO(IU/mL)	117±145	163±161	>0,05
RF(mg/dL)	2,7±2,4	3,5± 3,7	>0,05
C3(mg/dL)	130±25	130±28	>0,05
C4(mg/dL)	26±9	27±12	>0,05

Tablo 13. HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların demografi özellikleri ve klinik tutulum açısından karşılaştırılması

	Böbrek tutulumu olmayan grup (n, %)	Böbrek tutulumu olan grup (n, %)	P
Cinsiyet			
Erkek	59 (53,2)	37 (46,8)	>0,05
Kız	67 (46,8)	42 (53,2)	>0,05
Mevsim			
Kış	53 (42,1)	32 (40,5)	>0,05
İlkbahar	26 (20,6)	20 (25,3)	>0,05
Sonbahar	25 (19,8)	14 (17,7)	>0,05
Yaz	22 (17,5)	13 (16,5)	>0,05
GİS tutulumu			
Yok	96 (76,2)	62 (78,5)	>0,05
Var	30 (23,8)	17 (21,5)	>0,05
Ciddi GİS tutulumu			
Yok	122 (96,8)	75 (94,9)	>0,05
Var	4 (3,2)	3 (5,1)	>0,05
Eklem tutulumu			
Yok	46 (36,5)	20 (25,3)	>0,05
Var	80 (63,5)	59 (74,7)	>0,05
Skrotal tutulum			
Yok	120 (95,2)	75 (94,9)	>0,05
Var	6 (4,8)	4 (5,1)	>0,05
Göz tutulumu			
Yok	126 (100)	79 (100)	>0,05
Var	0	0	>0,05
Skalp tutulumu			
Yok	126 (100)	77 (97)	>0,05
Var	0	2 (3)	>0,05
Gaitada Gizli Kan			
Yok	96 (76,2)	62 (78,5)	>0,05
Var	30 (23,8)	17 (21,5)	>0,05
Relaps			
Yok	110 (78,5)	75 (94,9)	>0,05
Var	27 (21,5)	4 (5,1)	>0,05
Döküntü süresi			
< 2 hafta	112 (88,8)	74 (93,6)	>0,05
≥ 2hafta	14 (11,2)	5 (6,4)	>0,05
Mezenter lenfadenit			
Yok	122 (96,8)	75 (94,9)	>0,05
Var	4 (3,2)	4 (5,1)	>0,05
Hipertansiyon			
Yok	125 (99,2)	73 (92,4)	>0,05
Var	1 (0,8)	6 (7,6)	>0,05

Serum CRP düzeyi böbrek tutulumu olan grupta $1,55\pm 1,57$ mg/dL, böbrek tutulumu olmayan grupta $1,48\pm 1,69$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$)

Olgular Meadow sınıflamasına göre kendi arasında gruplandırıldı. Meadow sınıflamasına göre sadece mikroskopik hematürisi olan hastalar Evre 1 olarak değerlendirildi. Hematüri ve proteinüri birlikteliği olan hastaların tümünün nefritik düzeyde proteinürisi olduğu için Evre 2 olarak değerlendirilen hasta yoktur. Akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve makroskopik hematürisi olan diğer hastalar Evre 3-4-5 olarak bir arada değerlendirildi.

Tablo 14. Meadow sınıflamasına göre böbrek tutulumu olan hastaların gruplandırılması

Böbrek tutulum evresi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Meadow'a göre 1. Derece böbrek tutulumu var	19	24
Meadow'a göre 3-4-5. Derece böbrek tutulumu var	60	76
Toplam	79	100

Henoch Schönlein Purpuralı Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların cilt biyopsilerinde Pentraksin-3 Poliklonal Antikor tutulumunun değerlendirilmesi

Hastalar böbrek tutulumu olan ve olmayanlar olarak iki grup altında değerlendirildi. Daha sonra böbrek tutulumu olanlar da kendi arasında Meadow sınıflamasına göre ayrılıp PTX3 Poliklonal Antikoru ile boyanma dereceleri her grupta ayrı ayrı değerlendirildi. PTX3 tutulumu olanlar yani +1, +2 ve +3 pozitif olan hastalar bir grup altında toplanıp böbrek tutulumuna göre değerlendirildiğinde hem böbrek tutulumu olan grupta hem de böbrek tutulumu olmayan grupta PTX3 tutulumu görüldü (Bkz Tablo 15). Böbrek tutulumu olan hastaların %13'ünde PTX3 ile boyanma olmazken, böbrek tutulumu olmayan grupta bu değer %33 olarak hesaplandı. Böbrek tutulumu olan grupta PTX3 ile boyanma istatistiksel olarak değerlendirildiğinde testin duyarlılığı %86 olarak hesaplandı.

Tablo 15. Böbrek tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarında genel olarak cilt biyopsisinde PTX3 tutulumunun değerlendirilmesi

	PTX3 tutulumu olanlar(+1,+2 ve+3), (%)	PTX3 tutulumu olmayanlar (%)	p
Böbrek tutulumu olan hastalar	68 (45,4)	11 (13,8)	0,001
Böbrek tutulumu olmayan hastalar	84 (54,6)	42 (79,2)	0,001
Toplam	152 (100)	53 (100)	

Böbrek tutulumu olmayan 126 olgunun 42 (%33,3)'sinde PTX3 Antikoru ile tutulum yoktu. Elli iki (%41,3) hastanın +1 Pozitif boyanma, 24 (%19) hastanın +2 Pozitif boyanma, 8 (%6,3) hastanın +3 Pozitif boyanması saptandı. Böbrek tutulumu olan 79 olgunun 11 (%13,9)'inde PTX3 Antikoru ile tutulum yoktu. On iki (%15,2) hastanın +1 Pozitif boyanma, 27 (%34,2) hastanın +2 Pozitif boyanma ve 29 (%36,7) hastanın +3 Pozitif boyanması oldu.

Tablo 16. Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların cilt biyopsisinde PTX3 poliklonal antikoru tutulumu

Ciltte Pentraksin-3 Boyanma Derecesi	Böbrek tutulumu olmayan hastalar (n, %)	Böbrek tutulumu olan hastalar (n,%)	Toplam hasta sayısı (n, %)	p
Boyanma yok	42 (33,3)	11 (13,9)	53 (25,9)	>0,05
1 Pozitif Boyanma	52 (41,3)	12 (15,2)	64 (31,2)	>0,05
2 Pozitif Boyanma	24 (19)	27 (34,2)	51 (24,9)	>0,05
3 Pozitif Boyanma	8 (6,4)	29 (36,7)	37 (18)	>0,05
Toplam	126 (100)	79 (100)	205 (100)	

Böbrek tutulumu olan olgular kendi arasında gruplandırılarak, PTX3 Poliklonal Antikoru tutulumuna bakıldı. Çalışmada yer alan Meadow sınıflamasına göre 1. Derece böbrek tutulumu olan 19 olgunun tümünde +2 ve +3 pozitif boyanma saptandı. Boyanma olmayan ve +1 Pozitif boyanma olan olgu bu grupta yoktu. Meadow' a göre Evre 3-4-5 böbrek tutulumu olan 60 olgunun 10 (%18)'unda tutulum yok, 12 (%19,7)'sinde +1 Pozitif boyanma, 22 (%36,1)'sinde +2 pozitif boyanma ve 16(%26,2)'sında +3 pozitif boyanma saptandı. Meadow' a göre Evre 1 böbrek

tutulumu olan olgularda PTX3 Poliklonal Antikoru ile boyanmanın fazla olduğu görüldü. Evre 1 böbrek tutulumu olan hiçbir olguda antikor negatifliği ya da düşük derecede antikor ile boyanma saptanmadı. Böbrek tutulumuna göre evrelere ayrılmış olgular ve böbrek tutulumu olmayan olguların PTX3 Antikor tutulumu tablo 16’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 17. Böbrek tutulum derecesine göre cilt biyopsisinde PTX3 tutulumu

Cilde PTX3 Boyanma Derecesi	Böbrek tutulumu olmayan hastalar (n,%)	Evre 1 Böbrek tutulumu olan hastalar (n, %)	Evre 3-4-5 Böbrek tutulumu olan hastalar (n, %)	Tüm gruplarda toplam boyanma yüzdesi (n,%)	p
Boyanma yok	42 (33,6)	0	11 (18)	52 (25,9)	0, 001
1 Pozitif Boyanma	52 (41,6)	0	12 (19,7)	64 (31,2)	0, 001
2 Pozitif Boyanma	24 (18,4)	6 (31,6)	21 (36,1)	52 (25,9)	0, 001
3 Pozitif Boyanma	8 (6,4)	13 (68,4)	16 (26,2)	37 (17)	0, 001
Toplam	126 (100)	19 (100)	60 (100)	205 (100)	

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda cilt biyopsisi DİF inceleme sonuçlarına göre fibrinoid nekroz, fibrinojen, eozinofil, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak böbrek tutulumu olanlarda DİF boyamada IgM birikimi istatistiksel olarak yüksek saptandı. ($p=0,03$, Bkz Tablo 17)

Tablo 18. HSP’li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların cilt biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Cilt Biyopsi Bulguları	Böbrek tutulumu olmayan grup (n, %)	Evre 1 Böbrek tutulumu olan grup (n, %)	Evre 3-4-5 Böbrek tutulumu olan grup	p
DİF-fibrinoid nekroz				>0,05
Yok	89 (71,2)	16 (84,2)	50 (82)	
Var	37 (28,8)	3 (15,8)	10 (18)	
DİF-IgG				>0,05
Yok	122 (96,8)	18 (94,7)	53(88,5)	
Var	4 (3,2)	1 (5,3)	7 (11,5)	
DİF-IgM				0,03
Yok	99(78,4)	11 (57,9)	33 (55,7)	
Var	27 (21,6)	8 (42,1)	27 (44,3)	
DİF-C3c				>0,05
Yok	103 (84,2)	12 (63,2)	44 (72,1)	
Var	23(15,8)	7 (36,8)	16 (27,9)	
DİF-C1q				>0,05
Yok	122 (96,8)	19 (100)	55 (91,8)	
Var	4 (3,2)	0	5 (8,2)	
DİF-fibrinojen				>0,05
Yok	59 (46,4)	9 (47,4)	20 (34,4)	
Var	67 (53,6)	10 (52,6)	40 (65,6)	
DİF-eozinofil				>0,05
Yok	106 (84)	12 (63,2)	46 (77)	
Var	20 (16)	7 (36,8)	14 (23)	

Böbrek tutulumu olan hastalarda cilt biyopsisinde DİF IgM pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı tespit ettikten sonra hem cilt biyopsisinde PTX3 tutulumu hem de DİF incelemede IgM pozitifliği olan hastalar ayrı bir grup altında

değerlendirildi. PTX3 tutulumu ve DİF IgM pozitifliği birlikte olan hastalarda böbrek tutulumu istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Tablo19. Ciltte PTX3 tutulumu ve ciltte DİF incelemede IgM tutulumu birlikteliğine göre böbrek tutulumunun değerlendirilmesi

Hasta grupları	Böbrek tutulumu olan hastalar (%)	Böbrek tutulumu olmayan hastalar (%)	p
PTX3 ve DİF IgM pozitif olanlar	30 (36,2)	17 (13,6)	0,001
Diğer hastalar	49 (63,8)	109 (86,4)	0,001
Toplam	79 (100)	126 (100)	

Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar DİF incelemede IgM tutulumu varlığına göre (tutulum var /tutulum yok) göre dört gruba ayrıldı. Hem böbrek tutulumu hem de DİF incelemede IgM pozitifliği olan hastaların cilt biyopsisindeki PTX3 poliklonal antikör tutulumu, böbrek tutulumu olmayan diğer hastalar ile karşılaştırıldığında sonuçta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 20. Böbrek tutulumu ve cilt biyopsisinde DİF incelemede IgM pozitifliğine göre hastaların PTX3 antikoru ile boyanmalarının karşılaştırılması

Böbrek tutulumu ve DİF incelemede IgM tutulumu	Dokuda PTX3 tutulumu yok	+1 Pozitif Boyanma	+2 Pozitif Boyanma	+3 Pozitif Boyanma	p
Böbrek tutulumu (+) ve DİF IgM (-)	5 (%9,4)	6 (%9,4)	15 (%29)	9 (%24,3)	0,001
Böbrek tutulumu (+) ve DİF IgM (+)	6 (%11,3)	6 (%9,4)	13 (%25)	20 (%54)	0,001
Böbrek tutulumu(-) ve DİF IgM (-)	32 (%60,4)	14 (%21,9)	2 (%3,9)	1 (%2,7)	0,001
Böbrek tutulumu (-) ve DİF IgM(+)	10 (%18,9)	38 (%59,3)	21 (%41,2)	7 (%18,9)	0,001
Toplam	53 (%100)	64 (%100)	51 (%100)	37 (%100)	

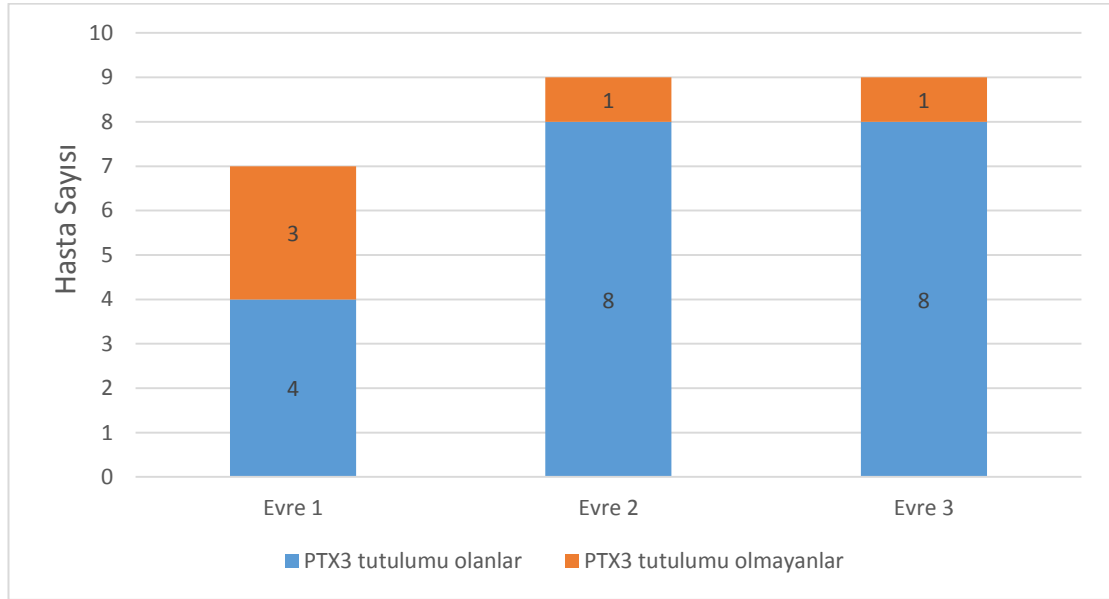
Böbrek tutulum zamanının dokudaki PTX3 ile ilişkisinin gösterilmesi amacıyla hastalar gruplandırıldı. Tanı anında böbrek tutulumu olanlar, ilk bir hafta içerisinde böbrek tutulumu olanlar ve birinci haftadan sonra böbrek tutulumu olanlar olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı. Tanı anında tutulum olanlar ve ilk bir hafta içerisinde böbrek

tutulumu olanlarda doku düzeyinde PTX3 antikoru tutulumunun fazla olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 21. Böbrek tutulum zamanı ve ciltte PTX3 tutulum ilişkisinin gösterilmesi

Böbrek tutulumu zamanı	Dokuda PTX3 tutulumu yok	+1 Pozitif Boyanma	+2 Pozitif Boyanma	+3 Pozitif Boyanma	<i>p</i>
Tanı anında böbrek tutulumu olanlar	5 (%45,5)	7 (%59)	16 (%58)	12 (%43)	0,001
İlk hafta böbrek tutulumu olanlar	5 (%45,5)	5 (%41)	11 (%39)	15 (%54)	0,001
İkinci hafta ve daha sonra böbrek tutulumu olanlar	1 (%9)	0	1 (%3)	1 (%3)	0,001
Toplam	11 (%100)	12(%100)	28 (%100)	28 (%100)	

Böbrek tutulumu olan 79 hastanın 25'ine böbrek biyopsisi yapıldığı tespit edildi. ISKDC' ye göre hastalar üç evrede sınıflandırıldı. Cilt biyopsisinde PTX3 tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldı. İleri derece böbrek tutulumu olan hastalarda PTX3 tutulumunun yüksek olduğu görüldü.



Şekil 8. Böbrek biyopsisi yapılmış ISKDC'ye göre sınıflandırılmış hastaların cilt biyopsisinde PTX3 tutulumunun değerlendirilmesi

Henoch Schönlein purpurası hastalarında MEFV gen mutasyonu sonuçları ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). HSP'li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların MEVF gen mutasyonu sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 22. HSP’li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların MEVF gen mutasyonu sonuçlarının karşılaştırılması

MEVF GEN MUTASYONU	Böbrek tutulumu olan grup (n, %)	Böbrek tutulumu olmayan grup sayısı (n, %)	p
Tek heterozigot-E148Q	10 (25,6)	20 (26,3)	>0,05
Tek heterozigot-R202Q	6 (15,3)	17 (22,3)	>0,05
Tek heterozigot-V726A	3 (7,6)	11 (14,4)	>0,05
İki heterozigot-M694V-R202Q	13 (33,3)	8 (10,5)	>0,05
İki heterozigot-V726A-R202Q	2 (5,1)	6 (7,8)	>0,05
İki heterozigot-E148Q-R202Q	2 (5,1)	8 (10,5)	>0,05
Homozigot-R202Q	2 (5,1)	4 (5,1)	>0,05
Homozigot-V726A	1 (2,9)	2 (3,1)	>0,05
Toplam	39 (100)	76 (100)	

MEVF mutasyonu olan ve olmayan hastalar kendi arasında tek heterozigot, birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonu olanlar adı altında 3 büyük başlık altında da gruplandırıldı. Hem böbrek tutulumu olan, hem de böbrek tutulumu olmayan olgularda yüzde olarak karşılaştırıldığında tek heterozigot mutasyonun daha fazla olduğu görüldü; ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$)

Tablo 23. HSP’ li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların MEVF gen mutasyonu sonuçlarının karşılaştırılması

MEVF GEN MUTASYONU	Böbrek tutulumu olan grup (n,%)	Böbrek tutulumu olmayan grup (n,%)	p
Tek heterozigot toplam	19 (48,7)	48 (63,1)	>0,05
Bileşik heterozigot toplam	17 (43,5)	22 (28,9)	>0,05
Homozigot toplam	3 (7,8)	6 (8)	>0,05
TOPLAM	39 (100)	76 (100)	>0,05

Henoch Schönlein purpura hastalarında steroid tedavisi verilen grup ile destek tedavisi verilen grup arasında böbrek tutulumu gelişimi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Böbrek tutulumu olmadığı halde steroid tedavisi alan hastaların 17’sinde GİS tutulumu, 33’nde ciltte yaygın döküntü vardı. HSP’de böbrek

tutulumu olan ve olmayan hastaların uygulanan tedavi açısından karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 24. HSP’li hastalarda böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalara uygulanan tedavi açısından karşılaştırılması

Tedavi	Böbrek tutulumu olan grup (n, %)	Böbrek tutulumu olmayan grup (n, %)	p
Destek tedavisi	28 (29,1)	76 (39,7)	>0,05
Steroid tedavisi	51 (70,9)	50 (60,3)	>0,05
Toplam	79 (100)	126 (100)	

Hastaların yaş, cinsiyet, ANA pozitifliği ve cilt biyopsi DİF sonuçlarının böbrek tutulumu üzerine etkileri çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Cilt biyopsisinde DİF boyamada IgM birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Böbrek tutulumuna etkili faktörlerin çoklu regresyon analizleri tablo 25’de verilmiştir.

Tablo 25. Böbrek tutulumuna etkili faktörlerin çoklu regresyon analizi

Faktör	p değeri	Odd’ s Oranı	%95 Güven aralığı
Cinsiyet	0,826	0,518	0,520- 1,686
Yaş	0,354	0,633	0,887-1,044
ANA pozitifliği	0,948	1,021	0,550-1,893
DİF IgM	0,001	2,994	1,584-5,472

TARTIŞMA

Henoch Schönlein purpurası birçok sistemi etkileyebilen, çocukluk çağının en sık görülen küçük damar vaskülitidir. Hastalık en sık 3–15 yaş arası çocuklarda görülür. Bununla beraber iki yaş altı çocuklarda ve yetişkinlerde de nadir olmakla birlikte HSP görülebilir (5, 6). Literatürde hastalığın erkek çocuklarda daha çok görüldüğü ve erkek/kız oranının 1,5–2,1 arasında değiştiği bildirilmektedir (1, 4, 6, 65). Tayvan'dan Yang ve arkadaşları 2759 HSP'li çocuğu içeren çalışmalarında (65) erkek/kız oranını 1,11 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Kırkbeş hastada yapılan başka bir çalışmada ise yaş ortalaması 7,6 yıl, erkek/kız oranı 2/1 olarak tespit edilmiş ve hastaların %71'inin 5 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır (66).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada HSP'li hastaların yaş ortalaması 6 yaş 9 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak hastalığın kız çocuklarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların %60'ı kız, %40'ı erkek çocuk olup kız/erkek oranı 1,5 olarak tespit edilmiştir (67). Ayrıca Garcia ve ark. (34) ile Calvino ve ark. (68) HSP'nin kızlarda daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda HSP'li hastaların yaş ortalaması $7,8\pm 3,64$ yıl olarak tespit edildi. Cinsiyete göre 96 (%46)'sı kız, 109 (%54)'i erkek çocuk olup erkek/kız oranı 1,13 olarak tespit edildi. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Calvino ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %60'ı yedi yaş ve üzeri olarak tespit edildi (68). Bizim çalışmamızda hastalar HSP'nin sık görüldüğü 7 yaş altı ve daha az görüldüğü 7 yaş üstü olarak iki ayrı grupta değerlendirildi. Yaşları 7'nin altında olan 82 hastanın 36 (%43) 'sı kız, 46 (%57) 'sı erkekti. Yaşları 7 ve üzerinde olan 123 hastanın 54 (%44)'ü kız, 69 (%56)'u erkekti. Hastalarda cinsiyete göre yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

Hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği ve en çok sonbahar, kış, ilkbahar aylarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (69, 70). İspanya'dan Garcia ve arkadaşlarının (34) çalışmasında mevsim dağılımı %40 ilkbahar, %29 kış, %22 sonbahar, %10 yaz olarak bulunmuştur. Hastaların %97,7'sini Çin'li çocukların oluşturduğu retrospektif bir çalışmada ise sonbahar ve kış aylarında hastalığın daha çok ortaya çıkmış olduğu

bildirilmiştir (71). Çalışmamızda mevsim dağılımı; %41,5 kış, %22,4 ilkbahar, %19 sonbahar, %17,1 yaz mevsimi olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastalığın ortaya çıkışının kış mevsiminde fazla olduğu görüldü. Bu farklılığın ülkemizde kış mevsiminde ÜSYE' nin sık görülmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Henoch Schönlein pururasının tetikleyici faktörleri hala tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda en çok A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu ÜSYE suçlanmıştır (72, 73). HSP' li olguların yaklaşık yarısında, kısa süre önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve %5-30'unun boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesinin saptandığı bildirilmektedir (46).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada HSP'li çocukların %32,1'inde ÜSYE öyküsü olduğu bildirilmiştir (74). Başka bir çalışmada bu oran % 41 olarak bulunmuştur (34). Candemir ve arkadaşlarının (67) çalışmasında HSP'li olguların %57,7'sinde önceden geçirilmiş enfeksiyon öyküsü tespit edilmiştir. 150 hastadan oluşan bir çalışmada ise hastaların 103'ünde tetikleyici faktör saptanmış, bunların %61,1'inin solunum yolu enfeksiyonu, %6,8' inin gastrointestinal sistem enfeksiyonu, %2,9'unun ise aşılama ve böcek ısırığı olduğu belirtilmiştir (12).

Çalışmamızda hastalarımızın %82,4'ünde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bununla beraber hastaların %17,6'sında enfeksiyon saptanmadı. Olgularımızın %82,4'ünde HSP tanısından önce enfeksiyon bulgularının olması ve özellikle okul çağındaki bu çocuklar için bakteriyel ve viral enfeksiyon sıklığının arttığı kış aylarında hastalığa yakalanmış olmaları patogeneizde enfeksiyonların rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Henoch Schönlein pururasında majör sistem tutulumları eklem, GİS ve böbrek tutulumudur. Kore'de 124 HSP' li çocukta yapılan bir çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66,9, GİS tutulumu %56,5, böbrek tutulumu %19,4 olarak bulunmuştur (75). Candemir ve ark. (67) yaptığı bir çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %71,1, gastrointestinal tutulum % 93,3, böbrek tutulumu %11,1 olarak bildirilmiştir. Kumar ve ark. (66) yaptıkları çalışmada palpabl purpurayı %93, eklem tutulumunu %49, GİS tutulumu %75, böbrek tutulumunu %31 olarak tespit etmişlerdir.

Yirmi bir HSP'li çocuğu içeren retrospektif bir çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %42,9, gastrointestinal tutulum %67,9, böbrek tutulumu %39,3, santral sinir sistemi tutulumu %3,6, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %7,1 olarak bildirilmiştir (74).

Kasapçopur ve ark. 220 HSP'li ocuk ile yaptıkları çalışmada (46) palpabl purpura %100, eklem tutulumu %70, gastrointestinal tutulum %75, böbrek tutulumu %46,8 olarak bulunmuştur. Almeida ve arkadaşlarının (76) HSP' li 142 hastayı 21 yıl süresince takip ettikleri çalışmalarında palpabl purpura, % 100, ilk 1 aylık dönemde dirençli palpabl purpura %28, eklem tutulumu %69, karın ağrısı %62, ciddi karın ağrısı %32, GİS kanaması %10, orşit %9, böbrek tutulumu %49, cerebral vaskülit %0,7 olarak bildirilmiştir. Peru ve ark.(77) 254 HSP'li hastayı incelemiş, palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66, gastrointestinal tutulumu %56, böbrek tutulumu %30 olarak bildirmiştir. Sadece cilt tutulumu %13, eklem tutulumu %19,6, GİS tutulumu %7,5, böbrek tutulumu %2,7 hastada tespit edilmiştir. GİS ve böbrek tutulum oranı %10,6, böbrek ve eklem %7,8, GİS ve eklem %29,9, eklem, GİS ve böbrek tutulumu %8,6 olarak tespit edilmiştir. GİS tutulumu olan hastaların %34'ünde böbrek, %68'inde eklem tutulumu tespit edilmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların %64'ünde GİS, %55'sinde eklem tutulumu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu (%100) tüm olgularda, GİS 48 (%23,4) olguda, eklem tutulumu 139 (%67,8) olguda, böbrek tutulumu 79 (%38,5) olguda tespit edilmiştir. Hastalarımızın tamamında cilt tutulumunun olmasının sebebi, vakalarımızda HSP tanı kriterleri olarak EULAR/PRINTO/PRES tarafından 2008 yılında yayınlanan tanı ölçütlerinin kullanılması ve bu kriterlere göre tanı için palpabl purpuranın mutlak kriter olmasıdır (21). Diğer alışma sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda da en sık sistemik tutulum eklem tutulumu (%67,8) şeklinde idi.

Henoch Schönlein purpurasında böbrek tutulumu en önemli prognostik faktördür. Böbrek tutulumu hastalığın başlangıcından, haftalar-aylar sonrasına kadar gelişebilmektedir. Kaku ve arkadaşları (78) böbrek tutulumunun, en erken hastalık sonrası ilk üç günde, en geç hastalık başlangıcından itibaren 17 ay sonra görüldüğü bildirilmiştir. Kumar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (66) böbrek tutulumunun en sık hastalığın başlangıcından sonraki 2 ay içinde geliştiğini belirtmişlerdir.

Ülkemizde Çakır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (79) böbrek tutulumu olan hastaların tamamında tutulumun ilk 3 ay içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Chang ve ark. çalışmasında (80) 261 HSP'li çocuk incelenmiş böbrek tutulum oranını %20,3 olarak bildirilmiştir. Calvino ve ark. (68) böbrek tutulum oranını %53,8 olarak bulmuşlardır. Almeida ve ark. çalışmasında (76) böbrek tutulum oranının %49 olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde böbrek tutulumun sıklıkla ilk 3 ay içerisinde geliştiği vurgulanırken, yapılan çalışmaların çoğunda izlem sıklığından bahsedilmemektedir (22). Çalışmamızdaki vakalar haftalık olarak poliklinik kontrolleri ile izlenmiştir. Hepsinde (%100) ilk 1 ay içinde böbrek tutulumu geliştiği görüldü. Hastalarımızın tanı sonrası ilk ay içinde haftalık periyodlarla takip edilmesi böbrek tutulumunun erken saptanmasını sağlamış olabilir.

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda başvuru aşamasında böbrek hasarının derecesinin önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. İzole mikroskopik hematüri ile başvuranlarda prognozun iyi olduğu, ciddi proteinüri ve makroskopik hematüri ile başvuranlarda ise prognozun kötü olduğu belirtilmektedir. Böbrek tutulumu en sık izole mikroskopik hematüri olarak görülmektedir. Bunu hafif veya orta derecede proteinüri ve/veya hematüri, daha az sıklıkla nefritik sendrom ve nefrotik sendromun takip ettiği bildirilmektedir (78). Kırk iki HSP'li hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %14,3'ünde böbrek tutulumu tespit edilmiş ve bu hastaların tamamında mikroskopik hematüri, üç hastada ise mikroskopik hematüriye proteinürinin eşlik ettiği bildirilmiştir (81).

Yüz HSP'li çocuğun retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada hastaların %67'sinde tanı anında böbrek tutulum bulgularının olduğunu bildirilmiştir (34). Bu hastaların %93'ünde hematüri, %67'sinde proteinüri ve hematüri, %8'inde nefrotik veya nefritik sendrom, %3'ünde nefrotik ve nefritik sendrom olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada 219 HSP'ye bağlı böbrek tutulumu olan çocuk ve erişkin hasta incelenmiş hastaların %47'sinde mikroskopik hematüri, %25'inde nefrotik sendrom, %31'inde böbrek yetmezliği, %23'ünde hipertansiyon saptanmıştır (82).

Shin ve ark. yaptıkları çalışmada (83) hastaların %27'sinde izole hematüri, %23'ünde hematüri ve hafif proteinüri, %50'sinde anlamlı proteinüri, %37'sinde

nefrotik sınırdaki proteinüri ve %8'inde akut nefritik sendrom tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki olgular Meadow sınıflamasına göre değerlendirildiğinde Evre 1 (sadece mikroskopik hematürisi) olan 19 (%9,3) olgu, evre 3, 4, 5 (persistan proteinüri + hematüri) 60 (%28,2) olgu gözlemlendi. Hematüri ve proteinüri birlikteliği olan hastaların tümünde proteinürisi nefritik düzeyde olduğundan evre 2 hasta çalışmamıza dahil edilemedi. Tek başına nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve makroskopik hematüri olan hasta yoktu. Literatürle uyumlu olarak böbrek tutulumu olan hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde hastalarımızda en sık iyi seyir gösteren izole mikroskopik hematüri (%9,3) tespit edildi (82, 84, 85).

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda tanı anında hastanın yaşı arttıkça böbrek tutulumunun arttığını gösteren çalışmalar vardır. Chang ve ark. (80) yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması $8,6 \pm 4,7$ yıl olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan 14 hastanın yaş ortalaması 9,3 yıl ve tüm hastaların 6 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir (65). Yapılan başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması $6,7 \pm 2,4$ yıl tespit edilmiştir (86). Almeida ve ark. yaptıkları çalışmada (76) böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması $6,7 \pm 2,9$ yıl olarak tespit edilmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların %83'ü 4 yaşından büyük, %43'ü 7 yaşından büyük olarak tespit edilmiştir. Peru ve ark. (77) 254 HSP'li hastada yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalamasını $8,65 \pm 3,59$ yıl olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda böbrek tutulumu bulunan olguların ortalama yaşı $7,55 \pm 3,55$ yıl olarak tespit edildi. Bu bulgu literatürle uyumlu olup böbrek tutulumu olan hastaların ortalama yaşı, böbrek tutulumu olmayan hastalardan daha büyük olarak tespit edilmiştir ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda böbrek tutulumu olan hastalar, farklı çalışmalarda cinsiyet açısından da karşılaştırılmıştır. Böbrek tutulumu olan hastaların %50'inin erkek olduğunu tespit etmişlerdir (76). Çalışmamızda böbrek tutulumu görülen hastaların 37'si erkek (%46,8), 42'si (%20) kız olarak tespit edildi. Böbrek tutulumu görülen grupta kız/erkek oranı 1,13 olarak tespit edildi. Çalışmamızda böbrek tutulumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı.

Henoch Schönlein purpurasında potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur. Bu nedenle HSP'de sistem tutulumları ile

böbrek tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ciddi abdominal semptomların böbrek tutulumu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirilmektedir (78). Yapılan başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan hastalar ile olmayanlarda GİS kanaması açısından fark bulunmamıştır (83). Ciddi karın ağrısı ile böbrek tutulumu olan hastalarla yakın ilişkili bulunmuş, ciddi GİS bulgularının böbrek tutulumu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (87). Peru ve ark.(77) yaptıkları çalışmada 76 böbrek tutulumu olan hastanın %64,5 inde GİS tutulumu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda böbrek tutulumu ile GİS tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$), (Bkz Tablo 17). GİS tutulumunun bulgusu olan GGK pozitifliğinin böbrek tutulumu için prognostik bir faktör olarak kullanılamayacağını belirten çalışmalara mevcuttur (88,89). Fretzayas ve ark. yaptıkları çalışmada (89) %40,5 oranında GGK varlığı tespit edilmiş, ancak böbrek tutulumu ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir retrospektif çalışmada (90) 212 HSP hastası değerlendirilmiş, hastaların %21,7'sinde GGK pozitifliği tespit edilmiş ve böbrek tutulumu ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak GGK pozitifliği ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Böbrek tutulumu ile eklem tutulumu birlikteliğini değerlendiren literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Almeida ve ark. çalışmasında (76) böbrek tutulumu olan hastaların %66'ında eklem tutulumu tespit edilmiştir. Peru ve ark. çalışmasında (77) 76 böbrek tutulumu olan hastanın 42 (%55)'sinde eklem tutulumu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar eklem tutulumu ile böbrek tutulumu birlikteliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak Shin ve ark.(83) yaptıkları çalışma ise tam tersi yönde sonuçlanmış olup böbrek tutulumu olan hastalarda, artrit prevalansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda HSP'li hastalarda böbrek tutulumu ile eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (%67,8) ($p>0,05$).

Literatürde skrotal tutulum ve böbrek tutulumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Tabel ve ark. retrospektif çalışmasında (91) 107 HSP'li hasta değerlendirilmiş, böbrek tutulumu olan hastalarda skrotal tutulumun daha sık görüldüğü ve skrotal tutulum olan hastaların böbrek tutulumu açısından yakın takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Almeida ve ark. yaptıkları çalışmada (76) böbrek

tutulumu olan hastaların %11'inde skrotal tutulum tespit etmiş, ancak böbrek tutulumu ile ilişkisi bulunmadığını belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan başka bir retrospektif çalışmada 212 HSP hastası değerlendirilmiş skrotal tutulum ile böbrek tutulumu arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır (90). Bizim çalışmamızda böbrek tutulumu olan 4 (%5,1) hastada skrotal tutulum da tespit edildi. Böbrek tutulum arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Bkz Tablo 17).

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda başvuru sırasındaki enflamasyon şiddeti ne kadar fazlaysa böbrek tutulumu riskinin o kadar artabileceği düşünülmektedir. Skalp ödeminin enflamasyonun şiddeti ile paralellik gösterir. Ancak çalışmamızda böbrek tutulumu olanlarda skalp tutulumu daha sık görülmesine rağmen (%3) skalp tutulumu ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Göz tutulumu HSP'li hastalarda nadiren görülmektedir. Böbrek tutulumu üzerine etkili bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili bir bilgiye literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki hastalarda göz tutulumu saptanmadı.

Henoch Schönlein purpuralı hastaların izleminde relaps görülebilir. Bu relapslar en sık ciltte görülmekle birlikte herhangi bir sistem veya organda gelişebilmektedir. Ülkemizde 212 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %21,7'sinde relaps geliştiği ve böbrek tutulumu üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (90). Shin ve ark. (83) 206 olguyu içeren çalışmalarında hastaların %25'inde relaps geliştiği ve böbrek tutulumu için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda böbrek tutulumu olan hastaların 4 (%5)'ünde böbrek tutulumu olmayan hastaların 27 (%21,5)'sinde relaps gelişti, ancak relaps gelişimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Henoch Schönlein purpuralı hastalarda serum IgA düzeyinin yüksek olduğu, ancak IgA yüksekliğinin prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (82). Lin ve ark. yaptıkları bir çalışmada (92) böbrek tutulumu olan ve olmayanlarda serum IgA seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (83) ise böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, gruplar arasında ortalama serum IgA düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Böbrek tutulumu olan hastaların 18 (%22)'inde böbrek tutulumu olmayan hastaların 23 (%19)'ünde serum IgA düzeyleri yüksek saptanmış fakat bu

farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Garcia ve ark. 73 HSP'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada serum IgA yüksekliği %54 oranında tespit edilmiş, bu çalışmada da böbrek tutulumu olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır (34). Almeida ve ark. (76) retrospektif çalışmasında HSP' li çocukların % 40'ında serum IgA düzeyi yüksek tespit edilmiş, ancak böbrek tutulumu olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda böbrek tutulumu olan ve olmayan grupların serum IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. Çalışmamız diğer laboratuvar tetkikleri açısından değerlendirildiğinde; akut faz reaktanları, (CRP, sistatin C, SAA, sedimentasyon, lökosit sayısı) ASO, RF, IgE, C3, C4 düzeyleri ve trombosit sayısı, böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Bkz. Tablo 14, Tablo 16)

Henoch Schönlein purpura hastalarında ANA, ANCA ve ANA subgrupları diğer vaskülitlerden (SLE, PAN, Wegener granülomatozisi) ayırıcı tanıda kullanılan testlerdir (93). Ancak hastalarımıza klinik ve cilt biyopsisi ile HSP tanısı konulmuş olmasına rağmen 68 (%33,2) hastada ANA, 21 (%10,2) hastada ANCA, 5 (%2,4) hastada Anti DsDNA, 3 (%1,46) hastada Anti-jo1, 1 hastada AntiSm-1 pozitif saptanması üzerine bu bulguların böbrek tutulumu üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Böbrek tutulumu olanların 29 (%36)' unda, olmayanların 39 (%31)'unda ANA pozitifliği. ANCA pozitifliği böbrek tutulumu olanların 9 (%11)'unda, olmayanların 12 (%9,5)' sinde pozitifliği. Böbrek tutulumu olmayan hastaların 5 (%3)' inde Anti DsDNA pozitif, 3 (%1,46) hastada Anti- jo1 pozitif, 1 hastada AntiSm-1 pozitif saptandı. Gruplar arasında bakılan antikorlar ile böbrek tutulum riskini arttırması açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Henoch Schönlein purpurasına bağlı böbrek yetmezliği günümüzde çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedenidir. Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek tutulumu olan hastaların %1,2'sinde ve Avrupa'da ise %1,7'sinde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir (70). İspanya'da 1990 yılı kayıtlarına göre HSP' ye bağlı son dönem böbrek yetmezliği oranı %1,4 olarak tespit edilmiştir (94). Klinik belirti ve süreçler çalışmanın yapıldığı merkezlere göre değişmektedir. Bundan dolayı spesifik merkezlerdeki hastaların %12-19'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, spesifik olmayan merkezlerdeki oran %0-3

arasındadır (70). Bu nedenle hastaların yaşam süreleri merkezler arasında farklılık göstermektedir. Chang ve ark. (80) yaptıkları çalışmada 10 yıllık yaşam şansını %100 olarak tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise bu oran %96 olarak rapor edilmiştir (95). Ayrıca bu oranı %77 ve %73 olarak bildiren çalışmalarda vardır (70, 82). Garcia ve ark. (34) 5 yıllık sürede yaptıkları çalışmada yaşam süresi %95 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda en az 6 aylık izlemde hastaların tümünde son dönem böbrek yetmezliği gelişmedi.

Böbrek tutulumu olan çocukların tedavisinin düzenlenmesinde tutulum şiddetinin belirlenmesi klinisyenleri zorluğa düşüren durumlardandır. Böbrek tutulumu evrelemesine göre HSP' li hastalarda en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan olarak iyileşebilmektedir. Histopatolojik bulgular tedaviyi belirlemede önemli ölçüde yol gösterici olmaktadır (40). Yapılan bir çalışmada böbrek tutulumu olan 14 hastanın 8'ine böbrek biyopsisi yapılmış ve bu hastaların histolojik evrelemesi; 2 (%25) hasta evre 2, 3 (%37,5) hasta evre 3, 2 (%25) hasta evre 4, 1 (%12,5) hasta evre 5 olarak saptanmıştır (66). Başka bir çalışmada 1987–2008 yılları arasında HSP tanısı alan 110 hastanın böbrek biyopsi sonuçları değerlendirilmiş ve %87'sinin evre IIIB ve üzeri olduğu görülmüştür (95). Peru ve ark.(77) yaptıkları çalışmada 76 böbrek tutulumu olan hastanın 20'sine biyopsi yapılmış ve %57,6'sının evre 3 ve üzeri olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 25 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonuçları 4 (%16) olgu evre IIIB, 5 (%20) olgu evre IIIA, 9 (%36) olgu evre IIA, 7 (%28) olgu evre I şeklinde idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak biyopsi yapılanların %36'sı evre 3 HSP nefriti (HSPN) olarak tespit edildi. Klinisyenler genel bir yaklaşım şekli olarak ciddi renal bulguları olan hastalara biyopsi yapmaktadırlar. Buna bağlı olarak biyopsi yapılan hastalarda tutulum düzeyi yüksek evrelerde olmaktadır.

Böbrek biyopsisinde ileri evre böbrek tutulumu sık olarak tespit edilmesi sebebi ile bu hastaların ciddi böbrek tutulumu gelişmeden önce tahmin edilebilmesi ve agresif tedavi başlanabilmesinin prognoz üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (25). Ayrıca böbrek tutulumu derecesini gösteren biyopsi dışında yeni bir tanı belirtecinin gerekliliğini arttırmaktadır.

Henoch Schönlein purpurasının tedavisi, genellikle yatak istirahati, hidrasyon ve gelişebilecek komplikasyonlarının monitorizasyonu şeklindedir. Hastalığın doğal

seyrine bırakmak ve klinik izlem tedavi yöntemlerinden birisidir. Ağır semptomu olan hastalarda bazen yatarak izlem gerekebilir. Hastanın primer bakıma ihtiyacı olması hastaneye yatırma endikasyonlarından (40). Böbrek tutulumunun derecesi HSP’de kronik morbiditenin en önemli nedenidir.

Henoch Schönlein purpurasında erken kortikosteroid kullanımının böbrek tutulumunu etkileyip etkilemediği konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Böbrek tutulumu olmayan 164 HSP’li çocuğun prospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların bir kısmına kortikosteroid tedavisi verilmiş bir kısmına ise tedavi verilmemiştir. Kortikosteroid tedavisi verilen grupta 6 hafta içinde hastaların hiçbirisinde böbrek tutulumu görülmemiştir. Tedavi verilmeyen grupta ise %12 oranında böbrek tutulumu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda erken steroid tedavisinin böbrek tutulumunu önlediği düşünülmüştür (96).

Randomize çift kör yapılan başka bir çalışmada HSP’nin erken döneminde 353 çocuk hasta tedavi açısından plasebo ve kortikosteroid alan grup olarak iki sınıfa ayrılmış, hastaların takibinde kortikosteroid ile tedavi edilen grupta, böbrek tutulumu prevelansında azalma tespit edilmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte kısa süreli steroid tedavisinin abdominal ve eklem ağrılarının süresini ve ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir (97). Huber ve ark. yaptıkları (98) randomize çift kör çalışmada plasebo ve steroid tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastaların 21’ine 2 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi, 19 hastadan oluşan kontrol grubuna da plasebo verilmiş, birinci yılın sonunda her iki grup arasında böbrek tutulum oranında fark tespit edilmemiştir.

Böbrek tutulumu gelişmeden önce kortikosteroid kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaları değerlendiren 650 HSP’li hastayı içeren bir meta-analizde 3 çalışmada steroid kullanımının böbrek tutulumu gelişimini azalttığı, 4 çalışmada steroid tedavisinin böbrek tutulumunu azaltmadığı belirtilmiştir (99). Başka bir meta-analizde 852 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmada steroid tedavisinin böbrek tutulumunu azaltması üzerine etkileri incelenmiş, 3 çalışmada böbrek tutulumu üzerine steroid kullanımı etkisiz bulunmuş. Üç çalışmada ise faydalı olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların iyi tasarlanmamış olması ve plasebo grubunun bulunmamasından sonucun yetersiz olduğu düşünülmüştür (99). Yine Chartapisak ve ark. (100) yaptıkları meta-analizde steroid tedavisinin böbrek tutulumunu önlemede plaseboya göre üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir. Jauhola ve ark.(42) 160 HSP’li

hastayı randomize plesebo-kontrollü olarak inceledikleri çalışmada erken prednizolon tedavisinin böbrek tutulumu üzerine etkisinin olmadığını saptamışlardır. HSP nefritini önlemeye yönelik kısa süreli steroid tedavisinin faydalı olduğunu ileri süren kanıtlar yeterli değildir. Çalışmamızda steroid tedavisi verilen (%49,2) hastalarla, steroid tedavisi verilmeyen (%48,3) hastalar arasında böbrek tutulumu açısından istatistiksel fark saptanmadı (Bkz. Tablo 20).

Cilt biyopsisi HSP tanısını desteklemek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Biyopsi örneklerinin DİF inceleme sonuçlarının böbrek tutulumu üzerine etkilerini araştıran yayınlar da bulunmaktadır (69, 101-103). Girişgen ve ark. (104) yaptıkları çalışmada 71 HSP olgusunun cilt biyopsi sonuçları değerlendirilmiş; IgA ile birlikte fibrinojen birikimi %58, C3 birikimi %46, IgM ve/veya IgG birikimi %46 olarak saptanmıştır. Cilt biyopsisi DİF incelemede C3, IgM, IgG ve fibrinojen birikimi ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır. Yirmi beş erişkin HSP'li hasta ile yapılan başka bir çalışmada cilt biyopsi sonuçları incelenmiş hastaların %88'inde C3 pozitif, %60'ında IgM pozitif, saptanmıştır (105). IgM pozitif olan grupta böbrek tutulumu istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,024$). Tirado-Sánchez ve ark. (106) 34 HSP'li çocuk hastayı inceledikleri çalışmalarında cilt biyopsi DİF inceleme sonuçları ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Poterucha ve ark. (107) 1999-2011 yılında 87 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların %92'sinde fibrinojen, %87'sinde C3, %37'sinde IgM %3'ünde IgG birikimi saptamıştır. Bu çalışmada IgM birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadıkları halde fibrinojen birikimi olan grupta böbrek tutulumu istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar cilt biyopsi sonuçlarının böbrek tutulumu ile korele olabileceğini düşündürmektedir ancak bu bulguların geniş hasta serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.

Yüksel ve ark. (8) 60 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada cilt biyopsisi DİF incelemesinde IgA birikimine ek olarak fibrinoid nekroz, fibrinojen, eozinofil, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak; böbrek tutulumu olanlarda IgM birikiminin istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir ($p=0,008$). Bu çalışmada IgM birikiminin hastalarda böbrek tutulumunun habercisi olabileceğini, bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiği düşüncesi ön plana çıkarılmıştır.

Çalışmamızda tüm hastaların cilt biyopsileri ve DİF incelemeleri değerlendirilmiştir. Fibrinojen, eozinofil, fibrinoid nekroz, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki yokken, IgM birikimi olan hastalarda böbrek tutulumunun fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003)

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP, PAN gibi vaskülitlerin genel popülasyona göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Literatürde AAA ve HSP birlikteliği yaklaşık %5 olarak rapor edilmiştir (59). Dönmez ve ark. (108) 137 HSP'li hasta ile yaptıkları çalışmada HSP ve AAA birlikteliği %2,7 olarak belirtilmiştir. İnal ve ark. (109) çalışmasında 77 HSP'li hastanın %3,8'inde MEFV gen mutasyonunun pozitif olduğu belirtilmiştir. Nikibakhsh ve ark. (110) yaptıkları çalışmada 50 HSP'li olgunun %24'ünde MEFV gen mutasyonu pozitif saptanmıştır. Bayram ve ark. (111) 107 HSP hastasından oluşan serilerinde ise MEFV gen mutasyon sıklığı %43,9 olarak tespit edilmiştir.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında özellikle birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonu pozitif olanlar hasta olarak kabul edildiği için çalışmamızda hastaların mutasyon sonuçları ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların %32'sinde tek heterozigot mutasyon, %19'unda birleşik heterozigot mutasyon, %4'ünde homozigot mutasyon pozitif olarak tespit edildi. Böbrek tutulumu olan hastalarda ise tek heterozigot mutasyon %24,1, birleşik heterozigot mutasyon %21,5, homozigot mutasyon %3,8 oranında pozitif saptandı. MEFV gen mutasyonunun pozitif olması ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 13, Tablo 19).

Diğer vaskülitik hastalıklarda serum PTX3 düzeyinin hastalığın klinik aktivitesiyle korele olduğu ve hastalık izlemi için önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (5). Küçük damar vaskülitlerinde PTX3'ün apoptotik nötrofillerin normal klirensini bozduğu tespit edilmiştir (62). PTX3 geç apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından temizlenmesini inhibe etmektedir. Bu nedenle lökositoklastik vaskülit gelişiminde rol oynadığı düşünülen bir faktördür. Ayrıca PTX3 ekspresyonunun özellikle küçük damar vaskülitlerinde karakteristik, yaşlanmış ölü nötrofil hücrelerinin birikimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (62).

Dagna ve ark. (112) 57 takayasu arteritli olguyu içeren çalışmalarında atak sırasındaki 27 Takayasu artritli hastanın serum PTX3 düzeyinin, atak döneminde olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu

belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada küçük damar vaskülitisi olan 43, (Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozu ve mikroskopik polianjiitisi), SLE'li 28, romatoid artritli 22 ve CREST sendromlu (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjektazi) 12 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, SLE'li grup dışında diğer hastalıkların aktif döneminde PTX3 düzeyinin remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlar ve PTX3'ün aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (113).

Pentaksin-3'ün vaskülitik hastalıklar dışında enflamasyon şiddetini göstermede klinikte kullanımını gösteren literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Suliman ve ark. (114) 207'si kronik böbrek yetmezliği, 79'u normal böbrek fonksiyonlarına sahip ancak proteinürisi olan tip 2 diyabet ve 70 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında PTX3 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca PTX3 düzeyinin endotel disfonksiyonunu göstermede 24 saatlik idrarda proteinüri atılımı ile korele olduğu da saptanmıştır. Orta yaşlı erkek bireylerde PTX3 seviyesinin yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PTX3 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre ($0,27 \pm 0,24$ ng/mL) hipertansif hastalarda ($35,25 \pm 5,45$ ng/mL) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (102). Çalışmanın sonucunda vasküler patolojilerde yeni bir tanı aracı olarak PTX3'ün kullanılabilmesini düşündürmüştür (114).

Bunlara ek olarak PTX3'ün enfeksiyöz, inflamatuvar ve malign hastalıklarda, aktivasyon belirteci olarak ve prognostik bir faktör olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Diamandis ve ark. (115) akciğer kanseri olan 203 hasta, akciğer kanseri gelişme riski yüksek olan 180 hasta (ağır sigara içici) ve akciğer kanseri olmayan 43 kanser hastasını inceledikleri çalışmalarında PTX3'ün, kanser belirteci olarak kullanılan human kallikrein 11 (KLK11) ve progranuline göre daha üstün olduğu saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalar sonucunda PTX3'ün lokal üretiminin böbrek yetmezliğindeki proksimal tübül epitelinde ve IgA nefropatili hastaların böbrek mezengial hücrelerinde yoğunlaştığı tespit edilmiştir (116). IgA nefropatisinde PTX3'ün glomerül mezengial alanlarında yoğun şekilde toplanmış olduğunun gösterilmiş olması, benzer mekanizma ile böbrek tutulumu gelişen HSP'li hastalarda PTX3'ün hem serum hem de doku düzeyinde artabileceğini düşündürmektedir (116).

HSP' li hastaların serum PTX 3 düzeyi ve prognoz üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Yüksel ve ark. (8) 60 HSP hastası ile yapmış oldukları çalışmada HSP'li hastaların serum PTX 3 düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca Meadow sınıflamasına göre, böbrek tutulum derecesi yüksek olguların serum PTX 3 düzeylerinin de buna paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda başlangıçta böbrek tutulumu olmayan ve serum PTX 3 düzeyi yüksek olan hastaların böbrek tutulumu açısından yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Serum PTX 3 düzeyi ile ilgili literatürde yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak doku düzeyinde PTX 3 Antikoru tutulumunu inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır.

Çalışmamız HSP'li hastaların cilt biyopsisindeki PTX3 Antikorumun doku düzeyindeki tutulumu ve bunun böbrek tutulumuna etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu nedenle alışmamızda PTX3 ile ilgili elde ettiğimiz bulguların literatürle karşılaştırılması yapılamamıştır, ancak tanı belirteci ve prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalar incelenmiştir.

Liu ve ark. (4) 125 küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında yapmış oldukları çalışmada, hastaların akciğer biyopsisinden elde edilen kesitlerde PTX 3 Poliklonal antikoru tutulumu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %25'inde PTX 3 antikoru tutulumunun fazla olduğu ve bu hastalarda tümörün daha agresif seyrettiği sonucu elde edilmiştir. PTX 3 tutulumunun küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Pang ve ark. (7) 288 SLE hastasında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada böbrek tutulumu olan ve olmayan SLE'li hastaların serum PTX 3 seviyesi, idrar PTX 3 düzeyi ve böbrek biyopsilerinde PTX 3 Poliklonal Antikoru ile tutulumları karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda SLE nefritinin aktif dönemde olduğu hastalarda serum ve idrar PTX 3 düzeyinin daha yüksek olduğu ve böbrek biyopsilerinde PTX 3 antikoru tutulumunun belirgin olarak fazla olduğu bildirilmiştir. Özellikle PTX 3 antikorumun fibroblastlar çevresinde lokalize olduğu ve tübülointersitisyel hasarı göstermede duyarlılığının daha fazla olabileceği sonucuna varmışlardır. Remisyona giren hastalarda PTX 3 düzeyinin düştüğu de gösterilmiş ve PTX 3'ün SLE nefritinde tübülointerstisyel hasarın progresyonunu göstermede bir

biyomarker olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda cilt biyopsisinde PTX 3 antikorumun perivasküler tutulumu lökositoklastik vaskülitteki enflamasyon şiddetini göstermek amacıyla kullanıldı.

Xiaolin ve ark. (117), yaptıkları bir çalışmada lipopolisakkarit verilerek akut akciğer hasarı oluşturulan farelerde, PTX 3 antikoru tutulumuna bakılmış. Akciğer hasarı olan farelerin biyopsilerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTX 3 antikoru tutulumunun belirgin olarak fazla olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda PTX 3 antikorumun bronkoalveolar lavaj örneklerinde çalışılıp akut akciğer hasarını göstermede belirteç olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

PTX 3'ün diğer pentraksin ailesi üyesi akut faz reaktanlarından farklı olarak hasarlı dokudan da salındığı düşünülerek, serum PTX 3 düzeyine göre daha hassas bir enflamasyon belirteci olarak kullanılabilceğini düşündük. Çalışmamızda tüm bu bilgiler ışığında HSP'li hastaların cilt biyopsisinde PTX 3 Poliklonal Antikor tutulumu ve böbrek tutulumu ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızdaki hastalarda PTX 3 antikor tutulumu 4 kademeli bir skorlama sistemine göre değerlendirildi. 205 hastanın değerlendirildiği çalışmada 79 (%37,5) hastada böbrek tutulumu saptandı. 126 (%62,5) hastanın böbrek tutulumu yoktu. Böbrek tutulumu olan hastalar Meadow sınıflamasına göre kendi arasında gruplandırıldı. 19 (%9,3) hasta Evre 1, 60 (%28,2) hasta Evre 3, 4, 5 olarak değerlendirildi. Evre 3, 4, 5 hasta sayısının daha fazla olması üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olmamıza ve çevre illerden de ikinci basamak sağlık kurumlarından çok sayıda sevk almamız nedeniyle olabileceği düşünüldü. PTX 3 poliklonal antikor tutulumu tüm hastaların cilt biyopsilerine uygulandı. Hastalar öncelikle böbrek tutulumu olan ve olmayan olarak iki büyük grup altında incelendi (Bkz Tablo 6) .

Cilt biyopsisinde PTX3 tutulumu olan hastalar yani +1, +2 ve +3 pozitif olan hastalar ile PTX3 tutulumu olmayan hastalar böbrek tutulumu olup olmamasına göre kendi arasında karşılaştırıldığında böbrek tutulumu olan grupta PTX3 tutulumu istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Pentraksin-3 Poliklonal Antikoru ile boyanma dereceleri her grupta ayrı ayrı değerlendirildi. Böbrek tutulumu olmayan olgularda PTX 3 poliklonal antikor ile düşük derecede boyanma ve tutulum olmayan olgu sayısı fazlayken, böbrek tutulumu olan olgularda +2 ve +3 boyanmanın daha fazla olduğu görüldü.

Yüksel ve ark. (8) 60 HSP'li hasta ile yapmış oldukları çalışmada serum PTX3 düzeyinin yüksek olması ile cilt biyopsisinde IgM birikiminin böbrek tutulumunun varlığı ile istatistiksel olarak uyumlu olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak DİF incelemede IgM pozitifliği olan ve böbrek tutulumu olan hastalar da ayrı bir grup halinde incelendi (Bkz Tablo 22). Böbrek tutulumu ve DİF incelemede IgM pozitifliği olup olmamasına göre hastalar 4 gruba ayrılarak PTX 3 poliklonal antikoruna ile tutulum dereceleri karşılaştırıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DİF incelemede IgM pozitif olan ve böbrek tutulumu olan hastalarda PTX 3 Poliklonal tutulumu anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Buradan yola çıkarak DİF incelemede IgM pozitifliği olan hastaların böbrek tutulumu riski açısından daha yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Literatürde hastalarda ilk 3 ay içerisinde böbrek tutulumunun ortaya çıktığı belirtilmiştir (6). Hastalarımızın hepsinde (%100) ilk bir ay içerisinde böbrek tutulumu görülmüştür. Başlangıçta enflamasyon bulguları yüksek olan olguların böbrek tutulumunun daha fazla olduğu düşünülmektedir. Böbrek tutulumu olan hastalarımızı tutulum zamanına göre 3 gruba ayırarak PTX 3 antikoruna ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Tanı anında ve ilk bir hafta içerisinde böbrek tutulumu olan hastalarımızda PTX 3 antikoruna ile tutulum istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p= 0,0001$). Bir enflamasyon belirteci olan PTX 3'ün erken dönemde böbrek tutulumu olan hastalarda yüksek olması, literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda HSP'li hastaların klinik, demografik, laboratuvar bulguları ve biyopsi sonuçlarının böbrek tutulumu üzerine etkisi çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde cilt biyopsisinde DİF boyamada IgM birikiminin böbrek tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (Bkz Tablo 20).

Sonuç olarak, çalışmamızda cilt biyopsisinde DİF IgM varlığı ve PTX3 antikor tutulumu birlikteliği olan hastalarda böbrek tutulumu istatistiksel olarak yüksek bulundu. Ayrıca ISKDC'ye göre böbrek biyopsileri sınıflandırılmış hastalardan böbrek biyopsi evresi yüksek olan hastaların, cilt biyopsisindeki PTX3 antikoruna tutulumu da yüksek bulundu. Buna ek olarak tanı anında ve ilk bir hafta içerisinde böbrek tutulumu olan hastalarda PTX 3 antikoruna ile yüksek derecede boyanma olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu sonuçlar ile HSP'li hastaların cilt

biyopsilerinde PTX 3 Poliklonal Antikoru pozitifliğinin daha sonra ortaya çıkabilecek böbrek tutulumunu n gördürücü bir belirteç olarak kullanılabilceğini; ancak böbrek tutulum derecesini göstermede tek başına bir marker olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. İlave olarak cilt biyopsi materyalleri retrospektif incelendiği için PTX 3 antikoru boyanma derecesi duyarlılığını olumsuz etkilemiş olabilir. Bu nedenle prospektif çalışmalar ile sonuçların desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

SONUÇLAR

1. Böbrek tutulumu olan ve olmayan Henoch Schönlein purpuralı hastalar demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).
2. Henoch Schönlein purpuralı hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmesine rağmen cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$).
3. Hastalığın mevsimsel dağılımının literatürden farklı olarak kış mevsiminde daha çok olduğu gözlemlendi. Bu da HSP'yi tetikleyebilecek muhtemel risk faktörlerinden ÜSYE'nin kış mevsiminde daha çok görülmesine bağlı olarak değerlendirildi.
4. Hastaların tümünde (%100) palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumu 139 (%67,8) olguda, gastrointestinal tutulum 48 (%23,4) olguda, böbrek tutulumu 79 (%38,5) olguda saptandı.
5. Böbrek tutulumunun tüm olgularda ilk 1 ay içinde gerçekleştiği görüldü.
6. Çalışmamızda tek başına nefritik sendrom, nefrotik sendrom veya makroskopik hematüri hiçbir hastada gözlenmedi.
7. Böbrek tutulumu olan ve olmayan Henoch Schönlein purpuralı hastaların CRP, fibrinojen, ESR, ASO, IgA, Total IgE, RF, C3, C4 düzeyleri ile beyaz küre ve trombosit sayısı açısından değerlendirildiğinde bu parametrelerde istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).
8. Steroid tedavisi verilen hastalarla, steroid tedavisi verilmeyen hastalar arasında böbrek tutulumu açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).
9. Çalışmamızda 90 (%43,5) hastada MEFV gen mutasyon saptanmazken, 115 (%56,5) hastada pozitif saptandı. MEFV gen mutasyonunun pozitif olması ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
10. Böbrek tutulumu olan hastaların cilt biyopsisinde PTX3 antikoru tutulumunun böbrek tutulumu olmayanlara göre daha fazla olduğu görüldü ($p = 0,001$).
11. Böbrek tutulum derecesi ile PTX3 tutulum yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ($p = 0,001$).
12. Tanı anında ve ilk bir hafta içerisinde böbrek tutulumu olan olguların dokuda PTX3 tutulumu istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p = 0,001$).

13. Böbrek tutulumu olan 79 hastanın en az 6 aylık klinik izlemi süresince hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmedi.

KAYNAKLAR

- 1- Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child. 1999; 80:380-383.
- 2- Heberden W. Commenteries on the history and cure of disease. Birmingham: Division Griphon Editions Ltd.1982.
- 3- Schönlein JL. Allegemine und specielle Pathologie und Therapie. Wurzburg:im Literatur-Comptoir, 1837.
- 4- Chao Liu, Yao Yao, Wei Wang. Pentraxin-3 as a prognostic marker in patients with small-cell lung cancer. Med Oncol. 2014; 31:207
- 5- Gurses D Md, Parlaz N Md, Bor-Kucukatay Md-PhD, Erken G Md, Evaluation of oxidative stress and erythrocyte properties in children with henoch-schonlein purpura. Iran J Pediatr. 2014; 24(2):166-72.
- 6- Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In BehrmanRE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 729-819.
- 7- Pang Y, Tan Y, Li Y, Zhang J, Guo Y, Feng Y et al. Pentraxin 3 Is Closely Associated With Tubulointerstitial Injury in Lupus Nephritis. Md-Journal DOI: 10.1097/MD.0000000000002520
- 8- Yuksel S, Caglar M, Evrengül H, Becerir T, Tepeli E, Ergin A. Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura? Pediatr Nephrol. (2015) 30:969-974.
- 9- Wei Ge, Hai-lian Wang, Ruo-peng Sun. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Eur J Pediatr. (2014) 173:213-218 DOI 10.1007/s00431-013-2150-0)
- 10- Onat T. Henoch-Schönlein vaskülit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Eksen Yayınları 1996;2: 987-989
- 11- González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. Int J Dermatol. 2009;48(11):1157-65.
- 12- Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch-Schönlein purpura in childhood; epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5 year period and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2005; 35: 143.
- 13- Saulsbury FT. Henoch-Schönlein Purpura in children: Report of 100 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1999; 78: 395-409.
- 14- Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis? Kidney International 2001; 59: 823-834.
- 15- Knight JF. The rheumatic poison: a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein Purpura. Pediatr Nephrol. 1990; 4: 533-541.
- 16- Levinsky RJ, Barrat TM. IgA immun complexes in Henoch-Schönlein purpura. Lancet. 1979; 2: 1100-1103.
- 17- Oortwijn BD, Eijgenraam JW, Rastaldi MP, Roos A, Daha MR, van Kooten C. The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy. Semin Nephrol. 2008; 28: 58-65.

- 18- Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gerschwin ME. The immunobiology of Henoch Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008;7:179-84.
- 19- Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 88-95.
- 20- Lau KK, Suzuki H, Novak J et al. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpuranephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:19-6.
- 21- Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener 61granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II:Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798-06.
- 22- McCarthy HJ, Tizard EJ. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2009; 169:643-50.
- 23- Ragga A, Kahra SK, Srivastava RN, et. al. Henoch-Schönlein syndrome in northern indlan children. *Indian Pediatr* 1991; 28:1153–57.
- 24- Maedow SR, Glasgow EF, White RHR, et al. Schönlein- Henoch nephritis. *Q J Med.*1972; 41:241-258
- 25- Davin J-C. Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: Pathophysiology, Treatment, and Future Strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(3):679–89
- 26- Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein Nephritis in Childhood: Pathogenesis, Prognostic Factors and Treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013; 59.
- 27- Bellman AL, Leicher CR, Moshé SL, Mezey AP. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura; report of three cases and rewiew of literature. *Pediatrics.* 1985; 75: 687-692.
- 28- Misra, AK, Biswas A, Das SK, Gharai PK, Roy T. Henoch-Schönlein Purpura with intraserebral hemorarrhage. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52: 833.
- 29- Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, Saatci I, Besbas N, Bakkaloglu A. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2001;16-20
- 30- Ferrara P, Marrone G, Nicoletti A, Mastrangelo A, Tiberi E, Rigante D, Stabile A. Penile involvement in Henoch-Schönlein purpura with good prognosis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007; 41:567-569.
- 31- Lim Y, Yi BH, Lee HK, Hong HS, Lee MH, Choi SY, Park JO. Henoch-Schönlein Purpura: ultrasonography of scrotal and penile involvement. *Ultrasonography,* 2014; 34:144-147.
- 32- Beşbas N, Özaltın F. Sistemik Vaskülitler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1999; 20:703–25.
- 33- Schrier RW, Cottschalk CW. Disease of the Kidney 5thed. Volume II. Chapter X– 67. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura 2000; 1839–64.
- 34- Garcia JL, Blanco OA, İbanez MJS, Ortega PJ, Zamora MI. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. *Nefrologia.* 2008; 28:627-632.
- 35- Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981; 56:482-484.

- 36- Habib R, Niaudet R, Levy M. Henoch Schönlein- purpura nephritis and IgA nephropathy. In: Tisher C, Brenner BM, ed. *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1994; 472.
- 37- Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990;33: 1114-1121.
- 38- Meadow S.R. et al. (1972) Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 163, 241,58-89
- 39- Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360:666–670
- 40- McCarthy HJ, Tizard EJ. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2009; 169:643-50.
- 41- Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:916-20.
- 42- Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):933-9
- 43- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch Schönlein purpura, Kawasaki disease and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002;19:1197-02
- 44- Ozaltin F, Bakaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2004;23(5):426-9.
- 45- Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. In: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al., eds. *Heptinstall's pathology in of the kidney.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 451-468
- 46- Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalıskan S, et al. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis.* (suppl) 1999; 318:1285.
- 47- Behrmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525-1533.
- 48- Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2011-9.
- 49- Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, (16th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000; 728-729.
- 50- Arslan S, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;2: 165- 174.
- 51- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G et al (2007) Henoch Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis.* 66(12):1648–1650.
- 52- Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH et al (1977) Prognosis of Henoch–Schönlein nephritis in children. *Br Med J.* 2(6078):11–14.

- 53- Baart de la Faille-Kuyper EH, Kater L, Kooiker CJ, Dorhout Mees EJ. IgA deposits in cutaneous blood-vessel walls and mesangium in Henoch–Schönlein syndrome, *Lancet*. 1973;1(7808):892–3
- 54- Van Hale HM, Gibson LE., Schroeter AL. Henoch-Schönlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin, *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4):665–70
- 55- Sais G, Vidaller A, Jucglà A. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. A clinicopathologic study of 160 patients, *Arch Dermatol*. 1998;134(3):309–15
- 56- Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ. Ig A1 is the major IgA subclass in cutaneous blood vessels in Henoch-Schönlein purpura, *Br J Dermatol*. 1999;141(5):859–62
- 57- Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):196-200.
- 58- Acar B. Ç, Arıkan Y, Arıkan FD, Dallar Y. System involvement evaluation of 168 case which is observed with Henoch Schönlein vasculitis in childhood. *Ege Journal of Medicine*. 2010;49(1):7-12.
- 59- Kaya FK, Bağ Öİ, Can D, Altınöz S, Öztürk A, Ciddi multisistemik tutulum ile seyreden Henoch Schönlein Purpura olgusu, *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;1(1):33-6
- 60- Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, Maina V, Cotena A, Moalli F, Vago L, Salustri A, Romani L, Mantovani A (2006) The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol*. 79:909–912
- 61- Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
- 62- Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:38-54.
- 63- Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett*. 2014;161(1):38-43.
- 64- Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:486-506.
- 65- Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT et al. A Nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Oxford Rheumatology*. 2005;44:618-22.
- 66- Kumar L, Singh S, Goraya JS, Uppal B, Kakkar S, Walker R et al. Henoch–Schonlein purpura: The Chandigarh Experience. *Indian Pediatr*. 1998; 35:19–24.
- 67- Candemir M, Halis H, Polat A. Henoch-Schönlein purpuralı hastaların analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006; 7:39–43.
- 68- Calvino MC, Gonzalez G. Henoch Schönlein purpura in children from North western Spain. A 20 year epidemiologic and clinical study. *Medicine*. 2001; 80:279-290.
- 69- Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein Henoch purpura. *Acta Pediatr Scand*. 1988; 77:125-131.
- 70- Scharer K, Krmar R, Qerfeld U, et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13:816-823

- 71- Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch- Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.*2002;130:352- 357.
- 72- Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Sawalha D, Daoud A. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 569- 572.
- 73- Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, et al. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:366–370.
- 74- Erol N, Aysu T, Erzik C, et al. Retrospective evaluation of Henoch Schönlein cases. *Marmara Medical Journal.* 2001;14:101-106.
- 75- Kim SH, Lee CG. Epidemiology and clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol.* 2003; 2:166-173.
- 76- Almeida JL, Campos LM, Paim LB et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *Journal de Pediatria.* 2007; 83:259- 266.
- 77- Peru H, Soylemezoğlu O, Bakkaloğlu S, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumaol.* 2008; 27: 1087-1092.
- 78- Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factor. *Kidney Int.* 1998;53:1755-9.
- 79- Cakır M et al. Henoch-Schönlein purpura in North-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26:59-65.
- 80- Chang WL, Yang YH, Ling YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in HSP: a review of 261 patients. *Acta pediatr.* 2004; 93:1427-1431.
- 81- Ersen A, Aydınöz S, Karademir F, Henoch-Schönlein purpura of childhood retrospective analysis of 42 cases. *Dirim Tıp Gazetesi.* 2009;84:35-41.
- 82- Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L. Long-term prognosis of Henoch- Schönlein nephritis in adults and children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1997;12:2277-83.
- 83- Shin JI, Park JM, Shin YH. Predictive factors for nephritis, relaps and significant proteinuria in childhood Henoch Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:56–60.
- 84- Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L. et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(6):993-1003
- 85- Sonmez F, Mir S, Cura A, Çakır D. Clinicopathologic correlations of Henoch Schönlein nephritis in Turkish children. *Pediatr Int.* 1999;41:353-6.
- 86- Panichi V, Scatena A, Migliori M, Marchetti V, Paoletti S, Beati S. Biomarkers of chronic inflammatory state in uremia and cardiovascular disease. *Int J Inflamm.* 2012;2012:360147.
- 87- Rigante D, Candelli M, Feciltco G. Predictive factors of renal involvement or relapsing in children with Henoch-Schönlein Purpura. *Rheumatol Int.* 2005; 25:45-48.

- 88- Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:196–201.
- 89- Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Henoch Schönlein purpura: a long-term prospective study in Greek children. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:324-31
- 90- Akgün C, Akbayram S, Kaya A, Temel H, Bilici S, Aktar F, Çocukluk Çağı Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Klinik Analizleri, *Türk Derm.* 2012;46:73-7.
- 91- Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT. Clinical features of children with Henoch-Schönlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis.* 2012;6(4):269-74
- 92- Lin SJ, Huang JL. Henoch- Schönlein purpura in Chinese children and adults. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1998;16:21-5.
- 93- Gerdalia A. Henoch Schönlein Purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:195-202.
- 94- Zamora I, Vallo A. Registro Espanol Pediatrico de insuficiencia renal terminal. *Nefrologia.* 2000; 20:32-39.
- 95- Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol.* 2003; 60:153-160
- 96- Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, et al. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992;151:140-4.
- 97- Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A. Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development and progression of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrol.* 2007;22:1457-62.
- 98- Huber A, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. *BMC Med.* 2004;2:7.
- 99- Bogdanovic R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica.* 2009;98:1882-9.
- 100- Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2009;94:132-7.
- 101-Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura, *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):125–31.
- 102-Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin: a review. *Arch Dermatol.* 1994;130(2):899-06
- 103-Barnadas MA., Perez E., Gich I. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis, *Int J Dermatol.* 2004;43(1):19–26.
- 104-Girişgen İ, Sönmez F, Tataroğlu C. The Evaluation of İmmün Deposits on Skin of the Patients with Henoch Schönlein Purpura. *Ann Paediatr Rheumatol.* 2012;1(2):133-8.
- 105-Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T, IgM in lesional skin of adults with Henoch Schönlein purpura is an indication of renal involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):1026-9.

- 106-Tirado-Sánchez A, Bonifaz A, Ponce-Olivera RM. IgM in lesional skin is indicative of renal involvement in adults with Henoch Schönlein purpura but not children. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1183-4.
- 107-Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, Camilleri MJ, Lohse CM. . Correlates of systemic disease in adult Henoch Schönlein purpura: a retrospective study of direct immunofluorescence and skin lesion distribution in 87 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):612-6.
- 108-Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O, Henoch Schönlein Purpuralı 137 Olgunun 10 Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi, *Güncel Pediatri* 2011;9:63-7.
- 109-İnal A, Yılmaz M, Kendirli S.G, Altıntaş D.U, Karakoç G.B, Doğruel D. Henoch Schönlein Purpurası Tanısı Alan Çocukların Klinik Özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31(2):153-61.
- 110-Nikibakhsh AA, Houshmand M, Bagheri M, Zadeh HM, Rad IA. MEFV gene mutations (M694V, V726A, M680I, and A744S) in Iranian children with Henoch Schönlein purpura. *Pneumologia* 2012;61(2):84-7.
- 111-Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltık A, Akyüz SG, Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch Schönlein purpura. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):745-9.
- 112-Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, Manfredi AA, Baldissera E, Sabbadini MG. Pentaksin 3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):425-33.
- 113-Fazzini F, Peri G, Doni A et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2841-50.
- 114-Suliman ME, Yılmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Sağlam M, İpcioglu OM, et al. Novel links between the long pentaksin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):976-85
- 115-Diamandis EP, Goodglick L, Planque C, Thornquist MD. Pentaksin 3 is a novel biomarker of lung carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2395-9.
- 116-Bussolati B, Peri G, Salvidio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G. The long pentaxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells *J Immunol.* 2003;170(3):1466-72.
- 117-Xiaolin H, Bing H, Xiaohui B, Zhang Y, Marcelo C, Mura M et al. PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation *Intensive Care Med.* 2010;36:356–364 DOI 10.1007/s00134-009-1720-0