

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

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI'NDA ARTAN  
OKSİDATİF STRESİN ERİTROSİT  
DEFORMABİLİTESİNE VE AGREGASYONUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NUSRET PARLAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. DOLUNAY GÜRSES

DENİZLİ-2008

Doç. Dr. Dolunay GÜRSES danışmanlığında Dr. Nusret PARLAZ tarafından yapılan “Henoch Schönlein Purpurası’nda Artan Oksidatif Stresin Eritrosit Deformabilitesine ve Agregasyonuna Etkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç.Dr.Serap SEMİZ

Üye : Prof.Dr. İlknur KILIÇ

Üye : Doç.Dr.Dolunay GÜRSES

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

25/09/2008

  
Prof. Dr. Zafer AYBEK  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Dekanı

## TEŐEKKÜR SAYFASI

İhtisasım boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, örnek bir akademik kişiliğe sahip değerli hocam Doç. Dr. Dolunay GÜRSES'e;

Uzmanlık eğitimimim süresince her türlü yüksek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım; Doç.Dr. Serap SEMİZ'e, Prof.Dr. Hacer ERĐİN'e, Prof.Dr. İlknur KILIÇ'a, Doç.Dr. Ahmet AKÇAY'a, Yrd.Doç. Dr. Mine CİNBIŐ'e ve Prof.Dr. Aziz POLAT ile Uz. Dr. Yasemin IŞIK BALCI'ya, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum, kader birliği yaptığımız değerli asistan arkadaşlarıma, sağlık hizmetinin işleyişinde vazgeçilmez rol oynayan hemşire arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline;

Çalışmam sırasında sıcak ve samimi yaklaşımlarıyla bana zaman ayırarak yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a ve Doç. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a;

Benim bugünlere kadar gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım annem Kadriye PARLAZ ve canım babam Yaşar PARLAZ 'a, kendilerinden her zaman fedakarlık ve destek gördüğüm abim Kudret ve kardeşim Selim'e;

Varlığı ile bana hayat veren hayatımın manası biricik sevgili eşim AHU'ya sonsuz teőkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI	3
Epidemiyoloji	3
Etiyoloji	3
Patogenez	4
Histopatoloji	6
Klinik Bulgular	6
Cilt Bulguları	6
Eklem Bulguları	7
Gastrointestinal Bulgular	7
Renal Bulgular	8
Diğer Bulgular	8
Laboratuvar Bulguları	9
Radyolojik Bulgular	9
Tanı	10
Ayrıcı Tanı	11
Tedavi	11
Klinik Gidiş	13
OKSİDATİF STRES	13
Serbest Oksijen Radikalleri	14
Serbest Radikallerin Kaynakları	15
Serbest Radikallerin Etkileri	15
Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	17
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ	18
Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyolojik Ve	

Fizyopatolojik Mekanizmalar	19
ERİTROSİT AGREGASYONU	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
PLAZMA MALONDALDEHİT DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ	24
PLAZMA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ	24
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
ERİTROSİT AGREGASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	26
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ(İstatistiksel Analiz)	27
BULGULAR	28
HSP İLE İLGİLİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	29
OKSİDATİF STRES İLE İLGİLİ BULGULAR	35
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ İLE İLGİLİ BULGULAR	39
ERİTROSİT AGREGASYONU İLE İLGİLİ BULGULAR	45
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	54
ÖZET	56
İNGİLİZCE ÖZET	58
KAYNAKLAR	60

## TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
<b>Tablo-1:</b> Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları	15
<b>Tablo-2:</b> Yapılarına göre antioksidanların sınıflandırılması	17
<b>Tablo-3:</b> Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş ve vücut ağırlıklarının karşılaştırılması	28
<b>Tablo-4:</b> Gruplar arası akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	32
<b>Tablo-5:</b> Gruplar arası total protein ve albumin düzeylerinin karşılaştırılması	33
<b>Tablo-6:</b> Gruplar arası immunglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	34
<b>Tablo-7:</b> Gruplar arası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	34
<b>Tablo-8:</b> Gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	35
<b>Tablo-9:</b> Eklem tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo-10:</b> GİS tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo-11:</b> Renal tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo-12:</b> GİS+renal tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	39
<b>Tablo-13:</b> Gruplar arası eritrosit elongasyon indeks sonuçlarının karşılaştırılması	40
<b>Tablo-14:</b> Eklem tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması	41
<b>Tablo-15:</b> GİS tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması	42
<b>Tablo-16:</b> Renal tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması	43
<b>Tablo-17:</b> Renal+GİS tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması	44
<b>Tablo-18:</b> Gruplar arası eritrosit agregasyon ölçümlerinin karşılaştırılması	45

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
<b>Şekil-1:</b> Lipid peroksidasyonu	16
<b>Şekil-2:</b> Lorca cihazının şematik görünüşü	26
<b>Şekil-3:</b> Eritrosit agregasyonunun zamana karşı logaritmik eğrisi (Syllectogram)	27
<b>Şekil-4:</b> HSP'li hastaların hastaneye başvuru şikayetleri	29
<b>Şekil-5:</b> HSP'li hastaların etiyoloji açısından değerlendirilmesi	29
<b>Şekil-6:</b> Hastaların organ tutulumlarına göre dağılımı	30
<b>Şekil-7:</b> Grupların TAK düzeyleri	36
<b>Şekil-8:</b> Grupların MDA düzeyleri	36
<b>Şekil-9:</b> Aktif dönem HSP'li hastalarda TAK ve MDA düzeylerinin ilişkisi	37
<b>Şekil-10:</b> Remisyon döneminde HSP'li hastalarda TAK ve MDA düzeylerinin ilişkisi	37
<b>Şekil-11:</b> Grupların eritrosit ortalama elongasyon indeksleri	41
<b>Şekil-12:</b> GİS tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ	42
<b>Şekil-13:</b> Renal tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ	43
<b>Şekil-14:</b> Renal + GİS tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ	44

## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

<b>HSP</b>	: Henoch Shönlein Purpurası
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>ÜSYE</b>	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
<b>GABS</b>	: Grup A-β hemolitik streptokok
<b>ASO</b>	: Antistreptolizin O
<b>FMF</b>	: Ailesel akdeniz ateşi
<b>CH50</b>	: Total hemolitik kompleman
<b>Faktör P</b>	: Properdin
<b>ICAM-1</b>	: Intraselüler adezyon molekülü
<b>FXIII</b>	: Fibrin stabilizan faktör
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>ACR</b>	: American Collage of Rheumatology
<b>EULAR/PReS</b>	: European League against Rheumatism/Paediatic Rheumatology European Society
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>ANA</b>	: Anti nükleer antikor
<b>ANCA</b>	: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
<b>AİHÖ</b>	: Akut infantil hemorajik ödem
$O_2^{\cdot -}$	: Süperoksit radikali
$OH^{\cdot}$	: Hidroksil radikali
$H_2O_2$	: Hidrojen peroksit
$^1O_2$	: Singlet oksijen
<b>LPO</b>	: Lipid peroksidasyonu
<b>L•</b>	: Lipid radikali
<b>LOO•</b>	: Lipid peroksit radikali
<b>LOOH</b>	: Lipid peroksit
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>TAK</b>	: Total antioksidan kapasite
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz



<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>CBC</b>	: Tam kan sayımı
<b>WBC</b>	: Lökosit sayısı
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>TBA</b>	: Thiobarbitürik asit
<b>Eİ</b>	: Elongasyon İndeksi
<b>Pa</b>	: Pascal
<b>LORCA</b>	: Laser-Assisted Optical Rotational Cell Analyzer
<b>AI</b>	: Agregasyon indeksi
<b>AMP</b>	: Agregasyonun amplitudu
<b>t ½</b>	: Agregasyon yarı zamanı

## GİRİŞ

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Hastalığın tipik bulguları; trombositopeni olmadan görülen palpabl purpura, artrit ve/veya artralji, karın ağrısı ve kanama şeklinde görülen gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve mikroskopik hematüriden akut glomerulonefrite kadar değişen renal tutulumdur (1,2).

Henoch Schönlein Purpurası ortalama 4 hafta içerisinde kendiliğinden düzelse de erken dönemde ağır gastrointestinal sistem tutulumu, geç dönemde ise renal tutulum en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (3,4). Bu nedenle GİS ve renal tutulumunu önceden gösterecek belirteçlerin saptanması tedavi başlanması ve izlem açısından oldukça önemlidir.

HSP'de spesifik bir patogenez tanımlanmamıştır, ancak IgA'nın HSP'nin etyopatogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Çeşitli antijenik uyarımlarla oluşan IgA ile ilişkili immün kompleksler, kapiller duvarda birikerek kompleman sistemini aktive ederler. Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir. Aktive olmuş nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollajenaz) dış ortama salarak damar duvarına ve dokulara hasar verir. Ancak bugün için hastalığın etyopatogenezini ilgili bilgiler yeterli değildir (5,6).

Vücutta serbest radikal üretimi ile serbest oksijen radikallerindeki artışı baskılayan antioksidan savunma sistemi arasında bir denge mevcuttur. Oksidatif hasar, bu dengenin bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. Oksidatif stresin görüldüğü hastalıklardan birisi de HSP'dir. Çalışmalarda; HSP'li hastalarda oksidatif dengenin bozulduğu ve hastalığın patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (7-10).

Oksidatif strese neden olan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açar. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan ürünler, spektrin gibi membran proteinlerinin polimerizasyonuna ve proteinler arasında çapraz bağlara yol açarak eritrosit deformabilitesinin azalmasına neden olabilirler (11,12).

Eritrosit deformabilitesi kan dolaşımında etkin bir rol oynarak 8 µm çapındaki eritrositlerin 2-3 µm çapındaki kapillerlerden geçebilmesini sağlar (13). Literatürde hipertansiyon, diyabet, Behçet hastalığı, iskemik hastalıklar ile periferik ve koroner arter hastalıklarında eritrosit deformabilitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (13-16). HSP'li hastalarda eritrosit deformabilitesindeki etkilenmeyi gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamız; HSP'de artan oksidatif stresin eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu üzerine etkisini incelemek, eritrosit deformabilitesinin organ tutulumu ile ilişkisini ve organ tutulumu için bir risk faktörü olup olmayacağını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI

Henoch Schönlein Purpurası (HSP), küçük damarlar başta olmak üzere damar duvarlarına IgA çökmesi sonucu gelişen akut lökositoklastik vaskülit nedeniyle cilt, eklem, gastrointestinal sistem, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organların etkilendiği sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir (1-6).

HSP ilk olarak 1801 yılında Heberden tarafından tanımlanmıştır (17). Johan Schönlein 1837 yılında eklem bulguları ile birlikte tipik deri döküntülerini tarif etmiştir (18). Eduard Henoch ise 1868'de hastalığın gastrointestinal sistem tutulumunu (19), 1899'da renal bulgularını tanımlamıştır (20).

### Epidemiyoloji

HSP erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Erkek/kız oranı 2/1'dir. Her yaşta görülebilmesine rağmen hastaların %75'i 8 yaş altında, %93'ü ise 10 yaş altındadır (1-6,21). Yıllık insidansı bölgelere göre farklılık gösterse de ortalama 9-13.5/100.000 olarak bildirilmektedir (1-6). Ancak İngiltere'de HSP'nin yıllık insidansının; 17 yaş altında 20.4/100.000 iken, 4-6 yaş arasında 70.3/100.000'e kadar çıktığı rapor edilmiştir (22). HSP; Avrupa, Japonya, Uzak Doğu, Kuzey Amerika gibi soğuk iklime sahip bölgelerde kış-ilkbahar aylarında daha çok görülür. Siyah ırkta nadirdir (3).

### Etiyoloji

HSP etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir ancak hastalığın immün kompleksler ile ilişkisi olduğu kabul edilmektedir (1-6). Hastaların yaklaşık yarısında bulgular ortaya çıkmadan 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü vardır. Bu noktada üzerinde en çok durulan mikroorganizma streptokoklardır. Yapılan bir çalışmada HSP'li çocukların yaklaşık yarısında Grup A-β hemolitik streptokok (GABS) ürettiği ve antistreptolizin O (ASO) titrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunduğu

gösterilmiştir (23). Japonya’da yapılan bir çalışmada da HSP nefriti olan hastaların glomerüllerinde GABS antijenlerine rastlandığı rapor edilmiştir (24).

Literatürde HSP ile ilişkili olabilecek GABS dışında *Bartonella henselae*, *Mikoplazma pnömonie*, *Mikobakterium tüberkülosis*, *Parvovirus B19*, *Varicella zoster*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Hepatitis A* ve *B* gibi pek çok bakteri ve virüs bildirilmiştir (3-5,25-27). Diğer taraftan mikroorganizmalar dışında aşular, gıda alerjileri ve böcek ısırılmaları, ilaçlar, soğuk, travma ve Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) gibi birçok faktörün de hastalığı tetiklediği ileri sürülmüştür (25-28). HSP’li çocuklarda FMF görülme sıklığının belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (2). Gershoni-Baruchi ve arkadaşları (29); HSP’li çocukların %10’unda FMF için risk faktörü olan 2 mutant MEFV geninin varlığını göstermişlerdir.

## **Patogenez**

HSP’de spesifik bir patogenez tanımlanmamıştır, ancak IgA’nın HSP’nin etyopatogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. IgA’nın IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır ve serumdaki IgA’nın %80-90’ı IgA1’dir. Son zamanlarda HSP gelişiminde rol alan IgA’nın anormal yapıdaki IgA1 olduğu bildirilmektedir. IgA1’in o-glikolizasyon bozukluğu anormal yapıda IgA1 oluşumuna yol açmakta, bu da makromoleküler komplekslerin oluşumuna neden olarak küçük damarlarda birikime yatkınlık doğurmaktadır (1-6,30).

Damar duvarında biriken immun kompleksler kompleman sistemini uyarak inflamasyonu başlatırlar. Bir çalışmada kompleman aktivasyonuna dair bir kanıt bulunmadığı rapor edilse de (31); histolojik kanıtlar ve HSP’li olgularda C2 eksikliği, C4 gen delesyonu, C4b eksikliği ve C3 düşüklüğü gibi kompleman anormalliklerinin bildirilmesi HSP’nin patogenezinde kompleman aktivasyonunun önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (3-5). Total hemolitik kompleman (CH50) aktivitesinin ve properdin (faktör P) düzeyinin düşük olması, glomerül lezyonlarında C3 ve properdin varlığı, C1q ve C4’ün yokluğu HSP’de kompleman aktivasyonunun alternatif yoldan olduğunu göstermektedir (3). Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir. Ayrıca immun kompleksler; monosit ve granülositler gibi inflamatuvar hücrelere

yüzeylerinde bulunan Fc reseptör aracılığı ile bağlanarak, sitokin salınmasına ve hücre aktivasyonuna direkt olarak yol açabilir (32). Bazal membrana ulaşan nötrofiller serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları (elastaz, kollajenaz) dış ortama salarak damar duvarında ve dokularda hasar oluşumuna yol açar. Aktive nötrofillerden salınan lökotrien B<sub>4</sub>; artmış nötrofil kemotaksisi, agregasyonu ve plazma eksudasyonu ile inflamasyonu artırır. Endotelyal fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu ile araşidonik asit yıkılır. Böylece doku kaynaklı inflamatuvar mediatörlerin (prostaglandin, tromboksan, lökotrien) salınımı artar. Sonuçta tüm bu mekanizmalar vasküler nekroza neden olur (2,30,32).

Bazı immunogenetik faktörler, HSP'nin görülme sıklığını ve klinik ağırlığını değiştirebilmektedir. Jin ve arkadaşları (33) HSP'li Japon hastalarda kompleman C4 gen delesyonunun yüksek olduğunu bildirirken; Wyatt ve arkadaşları ise (34) İtalya, İspanya, Amerika gibi farklı populasyonlarda bu yüksekliğin gözlenmediğini rapor etmişlerdir. HSP'li hastalarda HLA-DQA1\*301, DRB1\*01,\*11 ve HLA B35 gen polimorfizmi yüksek, HLA-DRB\*07 düşük olarak bulunmuştur (2,3,26,35,36). Çalışmalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin DD genotipinin HSP nefritinde persistan proteinüriye neden olduğu bildirilirken, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) lokusundaki 469. kodon polimorfizminin de ciddi gastrointestinal komplikasyonlara karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (37,38).

HSP patogenezinde koagülasyon sisteminin rolü üzerine yapılan bir çalışmada (3); HSP'de artmış IgA'nın prostaglandin I<sub>2</sub> sentezi inhibasyonunu arttırdığı ve bununla plazminojende defekt oluşturduğu bildirilmiştir. Bu defekt fibrin stabilizan faktör (FXIII)'ün azalmasına ve Von Willebrand faktör düzeyinin artmasına neden olarak fibrinin intraglomerüler alanda birikmesine yol açar.

Oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonu HSP'nin patogenezinde ve özellikle de renal hasar oluşumunda oldukça önemlidir (7-10). Demircin ve arkadaşları (8), renal tutulumu olan hastalarda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Son yıllarda HSP'li hastalarda antikardiyolipin antikor, IgA-fibronektin kompleksleri, prostaglandinler ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, vasküler endotel büyüme faktörü, endotelin-1 gibi sitokinler çalışılmıştır. Bunların HSP tanısını koydurmamakla birlikte, hastalığın immunopatogenezinin aydınlanmasında önemli rollerinin olabileceği bildirilmiştir (39-41).

## **Histopatoloji**

HSP küçük damarların lökositoklastik ve nekrotizan vaskülitidir. Etkilenen dokularda küçük damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, mononükleer hücreler ve eozinofiller ile çevrilidir, eritrositler damar dışına çıkmıştır. Patogonomik bulgu "lökositoklasis" yani parçalanmış lökositlerin varlığıdır (42). Tutulan damarlarda ve çevresinde ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, nükleer artıklar, şişmiş kollajen fibriller, fibrinoid nekroz ile kapiller ve venüllerin içinde trombozlar gözlenmektedir. Biyopsi örneklerinin direkt immunfloresan mikroskopisi ile incelenmesinde IgA ve C3 birikimi gösterilebilir. Bunların dışında diğer Ig'lerin, fibrin ve fibrinojenin birikimine de rastlanabilir (3).

HSP'de primer renal lezyon endotelial ve mezenkimal hücrelerin her ikisini de tutan proliferatif glomerulonefrittir. En yaygın görülen lezyon hafif, fokal ve segmental mezengial proliferasyondur. Şiddetli vakalarda Bowman kapsül hücrelerinin proliferasyonu sonucu kresent (yarım ay) oluşur. HSP, çocuklarda görülen kresentik glomerulonefritin en sık nedenidir ve kresent oluşumunun %50'nin üzerinde olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir (3,42).

Başvuruda nefritik veya nefrotik bulgular, sürekli ağır proteinüri, anormal idrarla birlikte hipertansiyon ve bozulmuş böbrek fonksiyonları böbrek biyopsisini gerektirmektedir (43).

## **Klinik Bulgular**

### **Cilt Bulguları**

Döküntü olguların tümünde vardır ve çoğunlukla ilk bulgudur. Karakteristik olarak 2-10 mm boyutlarında, yer yer kümeler oluşturan, ciltten kabarık, kaşıntısız,

basılmakla solmayan purpura şeklindedir. Bazen hastalığın gidiş sırasmda peteşial, ürtikeryal, büllöz özellik gösterebilen yeni döküntüler ortaya çıkabilir. Döküntü, simetrik olarak özellikle kalçada, ayaklar ve dirseklerin ekstansör yüzlerinde daha sık görülür. Ancak yaygın olup yüz ve gövdede de görülebilir. Döküntülerin özellikle gluteal alanın altında hakim olması, gün içindeki aktivitelerle artması, lokal basıyla karşılaşan bölgelerde daha sık olması HSP’de dikkat çeken diğer özelliklerdendir. Döküntü ortalama 15 gün (3-53 gün) sürer. Döküntülerin yinelenmesi genellikle ilk haftalar içerisinde olur, üç aydan sonra yinelenme nadirdir. HSP’de döküntüye ek olarak saçlı deride, alt ekstremitelerde ve ellerde yumuşak doku şişlikleri görülebilir. Bazen döküntüden önce ortaya çıkabilen bu şişlikler, anjiyoödeme bağı olarak gelişir; proteinüri varlığı veya şiddeti ile ilişkili değildir ve basılmakla iz bırakmaz. Özellikle küçük çocuklarda göz kapakları, dudaklar, el veya ayak sırtında lokal ödem nadiren de olsa görülebilir (1-6).

### **Eklem Bulguları**

Eklem bulguları olguların %50-80’inde görülür. Yaklaşık olguların %25’inde döküntüden önce ortaya çıkabilir (30). Artrit, eklemlerde şişme yada ağrılı periartriküler yumuşak doku şişliği olarak görülür. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur. Eklem bulguları günler içinde deformite bırakmadan kendiliğinden geriler (1-6).

### **Gastrointestinal Sistem Bulguları**

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu olguların %50-75’inde saptanmaktadır ve en belirgin bulgusu karın ağrısı, kusma ve kanamadır (21). En sık kolik tarzda karın ağrısı görülür. Ağrının nedeni vaskülit nedeniyle oluşan submukozal ve serozal kanama ile ödemdir. GİS yakınmaları genellikle döküntüyle beraber ilk hafta içinde, tamamına yakını ise ilk ayda ortaya çıksa da; 131 olguluk bir seride (44) olguların %14’ünde karın ağrısının purpuradan önce oluştuğu bildirilmiştir. Hastaların %25-50’sinde gaytada gizli kan bulunmasına karşın, sadece %2’sinde ciddi boyutta kanama gelişebilir (5). Gastrointestinal tutulumda kanama dışında yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyonlar invajinasyon ve perforasyondur. İnvajinasyon %1-5 sıklıkta görülür ve 5-7 yaş arası çocuklarda daha sıktır (45). Pankreatit, hepatosplenomegali, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksüda, safra



kesesi hidropsu, psödomembranöz kolit ve protein kaybettiren enteropati diğer nadir görülen komplikasyonlardır (4,44,46).

### **Renal Bulgular**

HSP'de renal tutulum en ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (1-6). HSP'li hastalarda renal tutulum çocuklarda yaklaşık %25-50, yetişkinlerde %30-90 oranında bildirilmektedir (2-6). Böbrek tutulumu hastaların %80'inde ilk 4 haftada, tamamına yakınında ise ilk 3 ay içerisinde gelişir (5). Pabunruang ve arkadaşları (47); hastaların %72'sinde renal tutulumun ilk 2 ayda geri kalanında ilk 6 ayda olduğunu saptamışlar ve bu nedenle HSP tanısı alan her çocuğun idrar bulgularının en az 6 ay süre ile izlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Renal tutulumun özgün bulgusu mikroskopik hematüridir ancak bulgular geniş bir yelpaze gösterir. İzole mikroskopik hematüri görülebileceği gibi proteinüri, makroskopik hematüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve akut veya kronik renal yetersizlik ortaya çıkabilmektedir. Hematüri geçici, kalıcı ya da tekrarlayıcı tarzda olabilir. Proteinüri minimal, hafif, orta veya ciddi olabilir. Hastalığın seyrinde glomerüler filtrasyon hızında azalma, azotemi ve son dönem renal yetersizlik gelişebilir. Son dönem renal yetersizlik genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 3 yıl içerisinde gelişmektedir ancak 15 yıl sonrasına kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (1-6). HSP'de renal tutulum klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (48):

- 1- Mikroskopik hematüri
- 2- Hematüri + Proteinüri (<1gr/gün)
- 3- Proteinüri (<1gr/gün) + Akut nefritik sendrom
- 4- Makroskopik hematüri + Nefrotik sendrom
- 5- Nefrotik sendrom + Akut nefritik sendrom

### **Diğer Bulgular**

Skrotal kapillerlerde vaskülit sonucu testislerde, spermatik kordonda, epididim ve skrotum duvarında inflamasyon ve kanama gelişebilir. Akut skrotal şişliğin testis torsiyonundan ayırt edilmesi gerekir. Hidronefroz, ureterde kalsifikasyon, mesane

duvarında hematoma, testiküler nekroz ve üretrit nadir g r len genitoüriner sistem komplikasyonlarındandır (1-6,49).

Hastaların %1-8'inde Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu meydana gelmektedir. MSS'nin vasküliti sonucu baŐ ağrısı, davranıŐ bozuklukları, konvülziyon, kore, ataksi, intrakranial kanama, koma, fokal defisitler, EEG anormallikleri görülebilir (3). HSP'de akciğer tutulumu, anterior üveit, episklerit, tekrarlayan burun kanamaları, kardit, subkonjunktival kanama, intamuskuler ve adrenal hematoma da nadiren görülmektedir (3,50-52).

### **Laboratuvar Bulguları**

Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. HSP'nin diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedavinin Őekillendirilmesi için laboratuvar bulgularından yararlanılabilir. Hastalığın tanımı gereğince trombositopeninin olmadığı gösterilmelidir. Trombosit sayısı ile birlikte kanama zamanı, pıhtılaŐma zamanı, PT ve aPTT'nin normal olması purpuranın vasküler olduğunu göstermektedir. Bazı olgularda orta düzeyde lökositoz ve sola kayma ile GİŐ kanamasına bağlı normokrom anemi görülebilir. Akut inflamasyon nedeni ile trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gözlenebilir. Serum IgG ve IgM normal düzeylerdedir. Başlangıçta hastaların yaklaşık yarısında serum IgA düzeyi yüksek saptanır (1-6). Genellikle serum C3 ve C4 düzeyleri normaldir ancak HSP'li hastaların %4.2-20'sinde düşük olarak bildirilmiştir (27).

HSP'de gastrointestinal sistem bulguları olsun ya da olmasın tüm olgularda gaytada gizli kan varlığı araŐtırılmalıdır. Karın ağrısı olan hastaların %80'inde gaytada gizli kan saptanır (6). Hematüri ve/veya proteinüri renal tutulumu düŐündürür. Proteinüri saptandığında mutlaka proteinürinin Şiddeti belirlenmelidir (3-6). Böbrek tutulumu olan olgularda üre, kreatinin, serum albumin ve elektrolit düzeyleri ölçülmelidir.

### **Radyolojik Bulgular**

Karın ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde ilk baŐvurulacak yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografide en sık saptanan bulgu barsak duvarında g r len

kalınlaşmadır (6,53). Renkli doppler inceleme ile iskemik ve inflamatuvar patolojilerin ayrımı yapılabilir. Ultrasonografi ve renkli doppler değerlendirmelerinin akut skrotum ile başvuran HSP'li olgularda testis torsiyonunu dışlama ve gereksiz cerrahi girişimi engelleme açısından rolü büyüktür (54).

Serebral vaskülitin değerlendirilmesinde MR ilk tercih edilecek yöntemdir (55). Lezyonlar öncelikle parietooksipital bölgeleri seçmektedir. Hipertansif ensefelopatidekine benzer şekilde kortikal ve subkortikal bölgeleri ilgilendiren multifokal tutulumlar sözkonusu olabilir.

## **Tanı**

HSP'de tanı semptom ve klinik bulgulara göre koyulur. Nadiren cilt biyopsisi ile tanının desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır. HSP'de tanı ölçütleri 1990'da ACR (American Collage of Rheumatology) ve 2006'da EULAR/PReS (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından bildirilmiştir (56,57).

HSP tanısı için ACR'e göre 4 ölçütten ikisinin bulunması gerekmektedir. İki veya daha fazla kriterin varlığı, tanıda %87.1 oranında duyarlı, %87.7 oranında özgündür (56).

ACR ölçütleri: 1- Palpe edilebilen, trombositopeni ile birlikte olmayan purpura

2- İlk semptomların 20 yaşından küçük yaşlarda ortaya çıkması

3- Karın ağrısı (yaygın karın ağrısı, barsakda iskemi, kanlı diyare)

4- Biyopside damar duvarında granülositlerin bulunması

EULAR/PReS'e göre ise kesinlikle olması gereken palpabl purpura ve purpuraya eşlik eden dört ölçütten en az birisinin bulunması gerekmektedir (57).

EULAR / PReS ölçütleri: 1- Yaygın karın ağrısı

2- Baskın IgA depolanması gösteren herhangi bir biyopsi

3- Artrit yada artralji

4- Renal tutulum (hematüri ve /veya proteinüri)

## **Ayırıcı Tanı**

Döküntü; immuntrombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşması, hemolitik üremik sendrom gibi hemorajik diyatezler, sepsis ve ilaç reaksiyonları ile karışabilmektedir. Akut batın şüpheli olgularda ayırıcı tanıda HSP da düşünölmelidir. Renal bulgular glomerulonefritler ile karıştırılabilir. C3 düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (1-6). Döküntünün belirgin olmadığı durumlarda IgA nefropatisi ile ayırt edilmelidir. Nefrotoksisite de ayırıcı tanıya girmektedir (42). Eklem tutulumu; akut romatizmal ateş, poliarteritis nodoza, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus ile karışabilir. Tanıda romatoid faktör (RF), anti nükleer antikor (ANA), anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve C3 düzeyleri yol gösterici olabilir (1-6).

HSP çocukluk çağında görölen akut infantil hemorajik ödemden (AIHÖ) ayırt edilmelidir. AIHÖ, klinik bulguları HSP'ye çok benzeyen fakat çoğunlukla 2 yaş altında görölen, genel durumu bozmayan lökositoklastik bir vaskülitir. Hastalık infantil HSP olarak da adlandırılır. İki önemli bulgusu; özellikle yüzde, kulaklarda ve gövdede annuler tarzdaki purpurik lezyonlar, yanaklara yerleşen madalyon tarzındaki eritem ile yüz ve ekstremitelerdeki ödemdir. Hastalığın prognozu iyi olup tedavisiz olarak 1-3 haftada kendiliğinden düzelir fakat tekrarlar olabilir. Organ tutulumu nadirdir (58-59).

## **Tedavi**

Henoch Schönlein Purpurası'nda tedavi öncelikle destek tedavisi şeklindedir. Hastanın sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, beslenmesinin düzenlenmesi ve ağrı kesici ilaçlarla ağrının kontrolü yeterlidir (1-6). İbuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar eklem ağrılarını azaltırken, steroidler bu amaçla kullanılmazlar (3,4). Alt ekstremitte ödemi için aşırı hareket kısıtlanır ve yüksekte tutma önerilir. Eğer skrotal ödem varsa skrotum elevasyonu ve soğuk uygulaması ağrıyı azaltır. Kısa süreli oral steroid tedavisine de yanıt alınır (60). Şiddetli kaşıntı ve anjionörotik ödem durumlarında antihistaminikler kullanılabilir (3). Ayrıca steroid tedavisini kullanılmadığı durumlarda kolşisinin alternatif bir tedavi olabileceği rapor edilmiştir (61). Dapson tedavisinin de döküntüde ve hastalığın süresini kısaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (62).

Cerrahi girişim gereken olgular dışında GİS bulguları tedavisiz gerilemektedir. Kanama olmaksızın karın ağrısı için steroid başlanması, daha ağır komplikasyonları gölgeleyebileceğinden sakıncalıdır (4). Ancak ciddi karın ağrısı olan olgularda kısa süreli oral steroid, ağrı ile birlikte bulantı ve kusma varsa IV steroid başlanabilir (3,60). Ciddi GİS komplikasyonlarında cerrahi müdahale gerekebilir. Faktör XIII replasman tedavisinin de karın ağrısı ve özellikle GİS kanamalarında yararlı olduğu bildirilmiştir (63).

Böbrek tutulumu genellikle geçicidir ve bu yüzden renal tutulum bulguları olan hastaların çoğu immunosüpresif tedaviye ihtiyaç göstermezler. Ancak böbrek yetmezliği için risk altında bulunmaları nedeniyle izlemleri gereklidir. Mollica ve arkadaşları (64) erken dönemde başlanan steroid tedavisinin böbrek hasarını önlediğini bildirmişlerdir. Buna karşın Saulsbury ve arkadaşlarının steroid tedavisi verilen ve verilmeyen HSP'li olgularda yaptıkları çalışmada (65); ataktan sonraki 3 ay içinde her iki grupta da böbrek tutulumu eşit oranda saptanmış ve HSP atağı sırasında rutin olarak verilen steroid tedavisinin böbrek tutulumunu önlemediği sonucuna varılmıştır. Son zamanlarda yapılan randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda da erken dönemde verilen steroid tedavisinin böbrek tutulumu riskini azaltmadığı gösterilmiştir (66,67). Bu nedenle HSP'li hastalarda renal tutulumu önlemek için rutin steroid uygulaması halen tartışmalıdır.

Şiddetli HSP nefriti acil bir durumdur ve yoğun tedavi gerektirir. Hipertansiyon, nefrotik sınırdaki proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve renal biyopside %50'den fazla kresentik glomerül saptanması durumunda renal yetersizlik riski oldukça yüksektir ve hemen tedaviye başlanmalıdır. Metilprednizolon 30 mg/kg/doz'dan toplam 1 gramı geçmemek üzere IV infüzyonla günde 3-5 kez uygulanır. Son bolus uygulamadan sonra oral steroidler ile tedaviye devam edilir. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen olgularda siklofosfamid gibi sitostatik ilaçlar tedaviye eklenir (3-5). Öner ve arkadaşları (68); hızlı ilerleyen glomerülo nefrite sahip HSP'li olgularda steroid, siklofosfamid ve dipiridamol tedavisinin etkisini incelemişler ve otuz aylık izlem sonunda olgulardan birinde nefrotik sendrom, bir diğerinde kronik böbrek yetmezliği geliştiğini geri kalan on olgunun ise renal tutulum bulgularının gerilediğini bildirmişlerdir. Siklosporin A ve

azotioprin ile prednisolon kombinasyonunun da HSP nefritinde etkili olduğu bildirilmektedir (69,70). Yüksek doz IV immunglobulin, plazmaferez ve steroid ile birlikte ürokinaz ve warfarin kombinasyonu HSP nefritinde uygulanabilecek alternatif tedavi seçenekleridir (4,5,30,71). Ancak bugün için randomize kontrollü çalışmaların eksikliği ve tedavilerin küçük serilere dayanması nedeniyle HSP nefritinin tedavisinde yaygın bir görüşbirliği sağlanamamıştır.

HSP nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği oluştuğunda periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekir. Kronik renal yetersizlik geliştiğinde ise transplantasyon uygulanır. Ancak transplantasyon sonrası 5 yıl içinde HSP nefriti %35 oranında tekrar görülebilir (72). Şiddetli HSP nefritinde, trombotik olayların varlığında ve antikardiyolipin ile antiposfolipid antikollarının pozitifliğinde; antikoagülanlar ve antitrombotikler (aspirin 80 mg/gün) kullanılabilir (2).

### **Klinik Gidiş**

Henoch Schönlein Purpurası genellikle kendi kendine iyileşen ve renal tutulum yoksa prognozu iyi olan bir hastalıktır. Çocukların %95'inde ortalama 4 hafta (3 gün-2 yıl) içerisinde herhangi bir sekel bırakmaksızın tamamen düzeler. İlk 3 ay içerisinde çocukların %30-50'sinde relapslar görülebilir. Sıklıkla döküntü ve karın ağrısı şeklinde görülen relapslar, hafif ve kısa sürelidir (1-5).

Sadece cilt ve eklem tutulumu olan hastaların prognozu mükemmeldir. Akut dönemde GİS tutulumu sırasında invajinasyon ve barsak perforasyonu görülebilmekte ve prognozu etkileyebilmektedir. Hastalığın uzun dönem prognozu böbrek tutulumu ile direkt ilişkilidir. HSP'li çocuklarda persistan renal tutulum %1'den, ciddi böbrek hastalığı ise %0.1'den daha az gelişmektedir (1-6). HSP'li hastalarda uzun dönemde renal tutulumu değerlendiren çalışmalarda; böbrek hasarının başlangıçta saptanan böbrek tutulumu bulguları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73,74).

### **OKSİDATİF STRES**

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (75).

## Serbest Oksijen Radikalleri

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikaller; bu şekilde atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron bulunduran basit moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşmuş radikallerdir (75,76). Serbest oksijen radikalleri, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleridir. Bunlar süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve singlet oksijen ( $^1O_2$ )'dir (77).

Süperoksit radikali hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikalidir. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (78).  $O_2^{\cdot -}$ 'nin esas önemi  $H_2O_2$ 'ye kaynaklık etmesi ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Uzun bir yarı ömre sahip olup, lipofilik özellik gösterir. Doğrudan hasar yapıcı etkisi çok fazla değildir (79). Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur (76,77).  $H_2O_2$ , membranlardan geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Kendisi bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar (77). Hidroksil radikali,  $H_2O_2$ 'nin indirgenmesiyle veya  $H_2O_2$ 'nin süperoksit radikali reaksiyonuyla oluşan son derece reaktif bir radikaldir. Bir  $OH^{\cdot}$  her moleküle saldırır ve büyük hasara neden olur (77,80). Yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperokside çevirir. Bu oluşan hidroperoksitler birikerek membran bütünlüğünü bozar ve hücrenin kollabe olmasına neden olur. Hidroperoksitlerden son ürün olarak toksik ve reaktif olan aldehitler oluşabilir (81).

## Serbest Radikallerin Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olaylar sırasında olabildiği gibi, organizmada bazı yabancı maddelerin (ksenobiyotikler) metabolize edilmesi sırasında ve organizmanın radyasyon gibi dış etkenlere maruz bırakılmasında meydana gelebilir. Bu nedenle serbest radikal oluşturan mekanizmalar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır (82) (Tablo - 1).

**Tablo - 1:** Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları

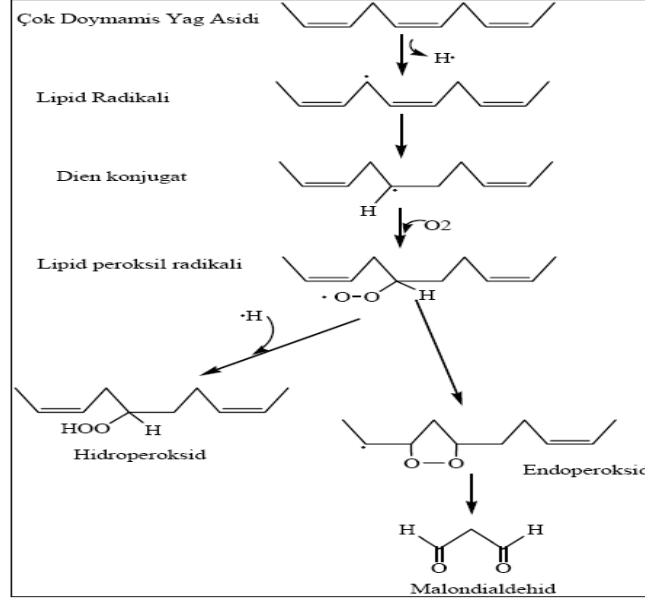
Endojen Kaynaklar	Ekzojen Kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları
Kloroplast elektron transport zinciri	İyonize radyasyon
Oksidan enzimler:	Güneş ışını, Isı şoku
Ksantin oksidaz	X- ışınları, UV- ışınları
İndolamin ve triptofan dioksijenaz	Glutasyonu okside eden maddeler
Galaktoz oksidaz	Ortam havası:
Siklooksijenaz ve lipooksijenaz	Sigara dumanı
Mono aminooksidaz	Egzos gazları
Fagositik hücreler:	Ozon
Nötrofiller, Monosit ve makrofajlar,	Kükürt dioksit
Eozinofiller	
Endotelial hücreler	

## Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (83). Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenir, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Lipid peroksidasyonu (LPO), yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali (L•) niteliği kazanmasıyla başlar. L•'i dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. L•'nin moleküler O<sub>2</sub> ile etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikali (LOO•) oluşur. LOO• bir taraftan membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerin oluşumuna yol açarken, diğer taraftan



açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüştür. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. LOOH yıkıldığında aldehitler oluşur. Bunlardan en önemlisi lipid peroksidasyonu ile iyi korelasyon gösteren malondialdehittir (MDA) (75,77,84), (Şekil - 1).



Şekil - 1: Lipid peroksidasyonu

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri içerdikleri aminoasit içeriğine bağlıdır. Serbest radikaller doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, sistein gibi) oluşan proteinleri kolaylıkla etkiler ve karbon merkezli radikaller ile sülfür radikallerini oluşturur. Oluşan karbon merkezli radikallerden karbonillerin ölçülmesi ile proteinlerin oksidatif hasarı değerlendirilir. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerde fragmantasyon, çapraz bağlanmalar ve parçalanmalar oluşur. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını yapamazlar (77,83).

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen peroksiti meydana getirirler. Monosakkaritlerin oksidasyonunun, proteinlerde çapraz bağlanmalara ve bazal membranda kalınlaşmaya yol açarak katarakt ve mikroanjiopati gelişimine sebep oldukları ileri sürülmektedir (77).

İyonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaksiyonudur. Serbest radikaller DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimine yol açarak kromozal mutasyonlara neden olurlar (83).

### **Vücutun Antioksidan Savunma Mekanizmaları**

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir (77,85).

Etkilerini; lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip LPO'nun başlamasını önleyerek, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynayarak ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikallerle reaksiyona girip zinciri kırarak gösterirler (86).

Antioksidanlar, yerleşim yerlerine göre intrasellüler yada ekstrasellüler; fonksiyonlarına göre radikal oluşumunu önleyenler (metal şelatörler, superoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve oluşan radikallerin dokudaki etkilerini önleyenler (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, glutatyon, ürat); yapılarına göre de enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere sınıflandırılabilirler (87) (Tablo - 2).

**Tablo - 2:** Yapılarına göre antioksidanların sınıflandırılması

Enzimatik	Nonenzimatik	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon (GSH)	Albumin
Katalaz (KAT)	$\alpha$ -Tokoferol (Evit.)	Seruloplazmin
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)	Askorbat (C vit.)	Transferrin
Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px)	$\beta$ -Karoten	Ferritin
Glutatyon S-transferaz (GST)	Flavonoidler	Laktoferrin
Glutatyon redüktaz (GSSG-R)	Ürat	Melatonin
	Bilirubin	Sistein

Albumin, ürik asit, askorbik asit kandaki diğer antioksidanlara (bilirubin,  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten gibi) oranla serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle de total antioksidan kapasiteye en büyük katkıyı sağlarlar (87).

## ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ

Eritrosit deformabilitesi, eritrosit üzerindeki kuvvete yanıt olarak şekil değiştirebilme kapasitesi olarak tanımlanır. Eritrosit deformabilitesi kan dolaşımında etkin bir rol oynarak 8 µm çapındaki eritrositlerin 2-3 µm çapındaki kapillerlerden geçebilmesini sağlar (88,89).

Eritrositlerin deformabilitesi üç faktör tarafından belirlenir:

### 1-Hücre Geometrisi (Yüzey Hacim İlişkisi)

Bikonkav yapıları nedeniyle eritrositlerin büyük yüzey alanına sahip olması; eritrositlere oksijen taşıma kapasitesinde artma ve deformabilite yeteneği sağlar (89). Yüzey alanı-hacim ilişkisi sayesinde eritrositler orjinal boylarının %30'una kadar lineer uzama gösterebilirler. Herediter sferositoz ve otoimmün hemolitik anemilerde olduğu gibi membran kaybına bağlı yüzey alanın azalması ve membranda iyon transportu bozukluğuna bağlı eritrositlerin şişerek hacimlerinin artması, yüzey alanı-hacim ilişkisini bozarak eritrosit deformabilitesinin azalmasına sebep olur (89,90).

### 2-Sitoplazmik (İç) Viskozite

Eritrosit hacminin %70'ini su, %25'ini hemoglobin (Hb) ve %5'ini protein, lipoprotein ve membran materyali oluşturur. Bu nedenle hemoglobin, sitoplazmik viskozitenin en önemli belirtecidir. Sitoplazmik viskozite hemoglobin konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak artış gösterir. Orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatilerde hemoglobinin polimerize olup sitoplazmada çökmesi, iç viskozitenin artmasına neden olarak eritrosit deformabilitesini azaltır (89,90).

### 3-Eritrosit Membranının Viskoelastik Özellikleri

Eritrosit membranı ileri derecede akışkan asimetric iki sıralı fosfolipid yapısı ve bunun altında bulunan spektrin, aktin, band 4.1 proteinlerinin hexagonal olarak dizildiği güçlü esnek membran iskeletinden oluşur. Lipid tabakanın akışkanlığı lipid kompozisyonuna bağlı olarak değişebilmektedir. Ancak bu değişikliğin membranın bütün olarak viskoelastik davranışı üzerine önemli bir etkisi gözlenmemiştir. Eritrosit membranı lipid tabakasının altındaki protein örgüsü özelliği sayesinde bir kuvvet altında kolaylıkla şeklini değiştirir ve kuvvet ortadan kalktığında eski şekline döner. Eritrosit membranında yüksek oranda bulunan iskelet membran proteini "spektrin"

membranın doğal halinde katlanmış durumda bulunur. Kuvvet uygulandığında ise protein örgüsü yeniden organize olur ve uygulanan kuvvetin yönüne göre bazı spektrin molekülleri açılıp uzarken, bir kısmı da fazla büzülür; bu da eritrositlerin deformabilitesini sağlar. Eritrosit membranının büyük bir kuvvete veya uzun süre düşük bir kuvvete maruz kalması membranının elastisitesini azaltır, eritrositlerde kalıcı şekil bozukluğu yapar (91,92).

### **Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyolojik ve Fizyopatolojik Mekanizmalar**

Eritrositlerin bikonkav disk şekillerini koruması enerji gerektiren dinamik bir süreçle mümkün olmaktadır. Eritrositlerin hücre içinden dışarıya Na pompalamaları, dışarıdan içeriye K almaları membrandaki “Na-K-ATP az” aktif transport sistemi ile gerçekleşir. Eritrositlerde ATP sürekli azaltılıp yenilenmediği zaman hücre içinde Na birikir ve bunun sonucunda eritrositler şişer, bikonkav disk yapısını kaybederek sferikleşir ve deformabiliteleri azalır. ATP azlığı ikincil bir mekanizma ile de deformabiliteyi azaltır. Hücre membranında bulunan Ca-ATP az ile  $Ca^{++}$  hücre dışına taşınarak hücre içi  $Ca^{++}$  değeri dengede tutulmaya çalışılır. ATP yokluğunda hücre içi  $Ca^{++}$  artışı hücre içi sıvıyı jelle dönüştürerek sitoplazmik viskoziteyi artırır ve bu da eritrosit deformabilitesini azaltır (13,93).

Eritrositlere yeterli metabolit takviyesi NADH, NADPH gibi antioksidan kofaktörlerin sentezi için gereklidir. Bu kofaktörlerin azalması eritrositlerde oksidan hasarın artışı ile sonuçlanan oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına yol açarak eritrosit deformabilitesini azaltabilir. Ozmolarite, pH ve ısı gibi etkenler de eritrositlerin mekanik özelliklerini etkileyebilir (13,89).

Eritrosit membranında kolesterol ve kolesterol/fosfolipid oranının artması membranda internal viskoziteyi artırır. Eritrosit deformabilitesi azalır ve daha rijid hale gelir. Yüksek kolesterol düzeyleri eritrosit yüzeyinde durgun bir tabaka oluşturarak eritrositlerin oksijen salınımını ve perfüzyon sürecini bozar (94).

Literatürde hipertansiyon, diyabet, iskemik hastalıklar ile periferik ve koroner arter hastalıklarında eritrosit agregasyonunda artış ve eritrosit deformabilitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (13-15).

## **ERİTROSİT AGREGASYONU**

Eritrositler kayma kuvveti azaldıkça birbirlerine yaklaşarak kümelenirler ve üç boyutlu agregatlar oluştururlar. Eritrosit agregasyonunun büyüklüğü kayma hızı ile ters orantılıdır. Kan akım hızının yavaşlaması ile oluşan eritrosit agregatları sıvı tabakaları arasındaki sürtünme kuvvetini arttırarak kanı daha visköz hale dönüştürür (95).

Normal fizyolojik koşullarda eritrositlerin agregasyonu çok kompleks, dinamik ve reversibl bir fenomendir. Eritrosit agregasyonunun oluşumu eritrositleri bir arada tutan kuvvetler ile agregasyonu dağıtmaya çalışan kuvvetler arasındaki denge ile yakın ilişkilidir (89,90). Eritrosit agregasyonu gerek plazmanın, gerekse eritrositlerin çeşitli özelliklerindeki değişimlerden etkilenir. Plazma fibrinojen konsantrasyonu eritrosit agregasyonu üzerinde belirleyici bir rol oynar. Plazma globulin fraksiyonlarındaki değişimler, osmolarite, eritrosit membranındaki sialik asit içeriği, pH değişiklikleri gibi faktörler de eritrosit agregasyonunu etkiler (96).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2007-Mart 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla tanı koyulan 21 HSP'li hasta ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı 21 normal çocukta prospektif olarak çalışma yapıldı.

HSP tanısı "1990 American College of Rheumatology" kriterlerine (56) göre koyuldu. HSP'li hastalar aktif dönem ve remisyon dönemi olmak üzere 2 ayrı dönemde değerlendirildi. Klinik belirtilerin en az 1 hafta önce başladığı ve başvuru anında halen devam ettiği dönem aktif dönem, klinik ve laboratuvar bulguların tamamen düzelmesinden 1 ay sonrası ise remisyon dönemi olarak kabul edildi (9,10).

Çalışmaya alınan HSP'li hastaların hepsi çalışma başlangıcında aktif dönemde idi. Hastaların hiçbirinde oksidatif stresi, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu etkileyecek bir ilaç kullanımı (aspirin, antioksidan, antihiperlipidemik ilaçlar gibi) ve hastalık öyküsü (diabetes mellitus, hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, talasemi major ve minör, hiperlipidemi, obesite, renal yetmezlik, serebrovasküler bozukluklar gibi) yoktu.

Kontrol grubu, göğüs ağrısı ve üfürüm gibi çeşitli nedenlerle hastanemiz çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran ve tamamen sağlıklı oldukları tespit edilen 21 gönüllü çocuktan oluşturuldu. Kontrol grubuna alınan çocukların yaş ve cinsiyetleri çalışma grubu ile benzer idi.

Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı.

Henöch Shönlein Purpurası tanısı koyulan hastalar için HSP hasta izlem formu oluşturuldu. Başvurudan önceki son 4 hafta içerisinde geçirdikleri enfeksiyonlar (özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit gibi), aşılama öyküsü, ilaç kullanımı, soğuğa veya travmaya maruziyet etiyolojiye yönelik sorgulandı.

Hastaların başvuru şikayetleri (döküntü, eklem ağrısı ve şişliği, karın ağrısı, gaytada veya idrarda kanama), fizik muayene ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

İlk başvuru esnasında fizik muayenede boy, kilo ve tansiyon ölçümü yapıp; ödem varlığı, döküntünün tipi ve dağılımı, eklem şişliği ve hassasiyeti, hareket kısıtlılığı, batin hassasiyeti, hepatosplenomegali ve lenfadenopati varlığı araştırıldı.

Basmakla solmayan, deriden hafif kabarık, 2-10 mm çapındaki palpabl purpuraların varlığı cilt tutulumu olarak kabul edildi (3).

Eklem tutulumu artralji ve/veya artrit şeklinde ele alındı. Eklemelerin herhangi birinde sadece ağrıdan bahsedildiği durumda artralji; etkilenen eklemde ağrıya ek olarak; ısı artışı, kızarıklık, şişlik ya da hareket yeteneğinde kısıtlanmanın herhangi birinin ya da daha fazlasının varlığında klinik tablo artrit olarak değerlendirildi (3,97).

Kolik tarzda karın ağrısı ve/veya gaytada gizli kan pozitifliği gastrointestinal sistem tutulumu olarak kabul edildi (3).

Mikroskopik hematüri (>5 eritrosit/mikroskopik saha) (santrifüje edilmiş idrar örneğinde) ve/veya proteinüri (>4 mg/m<sup>2</sup>/saat) (24 saatlik idrarda) varlığı renal tutulum olarak tanımlandı (3). Renal tutulumu olan HSP'li hastalar klinik olarak Meadow klasifikasyonuna (48) göre 5 gruba ayrıldı:

Evre 1: Mikroskopik hematüri

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

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

Evre 4: Makroskopik hematüri + Nefrotik sendrom (>40 mg/m<sup>2</sup>/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi)

Evre 5: Nefrotik sendrom + akut nefritik sendrom.

Akut renal yetersizlik oligüri, anüri, serum kreatinin yüksekliği olarak tanımlandı. Yaşa ve cinse göre 95. persantil ve üstü arteriyel kan basıncı, hipertansiyon olarak kabul edildi.

Penil ve skrotal ödem genitoüriner sistem; konfüzyon ve konvülziyon merkezi sinir sistemi tutulumu olarak ele alındı (3).

Aktif dönemde tüm HSP'li hastaların tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR, fibrinojen, serum elektrolitleri, glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), Ig A-G-M-E, kompleman C3 ve C4 düzeyleri ölçüldü. RF, ANA, ANCA ve anti-DNA varlığı araştırıldı. Etiyolojiye yönelik olarak ASO düzeyi ölçüldü ve boğaz kültürü alındı. Tüm hastalarda gastrointestinal sistem tutulumu açısından gaytada gizli kan araştırıldı. Kolik tarzda karın ağrısı olan hastalar abdominal ultrasonografi ile değerlendirildi. Renal tutulum açısından tam idrar tahlili yapıldı. İdrar tahlilinde proteinüri saptanan hastalardan 24 saatlik idrarda protein (mg/dl) düzeyi ölçüldü.

Kontrol grubunu oluşturan çocuklarda ve remisyon dönemdeki HSP'li hastalarda CBC, ESR, CRP, fibrinojen, serum elektrolitleri, glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve Ig A-G-M-E düzeyleri ölçüldü.

Aktif dönemde ve remisyon döneminde HSP'li hastalardan ve kontrol grubuna alınan çocuklardan eritrosit deformabilite ve agregasyonu ile oksidatif stresi gösteren plazma total antioksidan kapasite (TAK) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı.

Eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu venöz kan örnekleri alındıktan sonra en geç 1.5 saat içinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda ölçüldü. Plazma TAK ve MDA düzeyi ölçümleri için santrifüje edilen venöz kan örnekleri analize kadar -80 °C derecede saklandı.

Oksidatif stresin ve eritrosit deformabilitesinin organ tutulumuna göre incelenmesi amacıyla hastalar; eklem, GİS ve renal tutulumlarının olup olmamasına göre ikişer alt gruba ayrılarak değerlendirildi. Eklem tutulumu olan hastalara



nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilirken, GİS tutulumu olan hastalara oral yada İV prednisolone tedavisi başlandı. Renal tutulumu olan bir hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandığı için uzun süreli steroid tedavisi verildi. Hiçbir hastaya böbrek biyopsisi yapılmadı. Tüm hastalar tamamen iyileşti.

Bu çalışma (28.02.2008 onay tarihli ve 2008TPF014 no'lu proje), Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi ve Tıbbi Etik Kurul tarafından onaylandı.

### **PLAZMA MALONDİALDEHİT DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Lipid peroksidasyonunun düzeyi; Asakawa ve Matsushita'nın tarif ettiği yöntemeye göre (98) thiobarbitürik asit (TBA) kullanılarak plazmada yapılan MDA ölçümleri ile izlendi. Çalışmamızda MDA değerleri, MDA-TBA kompleksinin (532 nm=1.56x10<sup>5</sup> mol/cm) ekstinksiyon katsayısı kullanılarak hesaplandı ve sonuç nmol/ml olarak ifade edildi.

### **PLAZMA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Plazma total antioksidan kapasite düzeyi Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği otomatize edilmiş kolorimetrik bir metodla ölçüldü (99). Bu metod, fenton reaksiyonu sonucu oluşturulan ve oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikalinin O-dianisidine ile reaksiyona girerek parlak sarı-kahverengi renkli dianisyl radikali oluşturması prensibine dayanılarak geliştirilmiştir. Bu reaksiyon ile oluşan parlak sarı-kahverengi renkli dianisyl radikalinin oluşması plazmadaki antioksidan ajanlarca baskılanmakta ve renk değişimi engellenmektedir. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk değişikliği farklılıkları plazmanın antioksidan kapasitesinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Sonuçlar mmol Trolox eq./L birimi ile ifade edildi.

### **ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Eritrositler artan kayma kuvvetlerine paralel olarak dairesel formdan giderek uzayan elipsoid forma dönüşürler. Eritrosit deformabilitesinin bir göstergesi olan bu

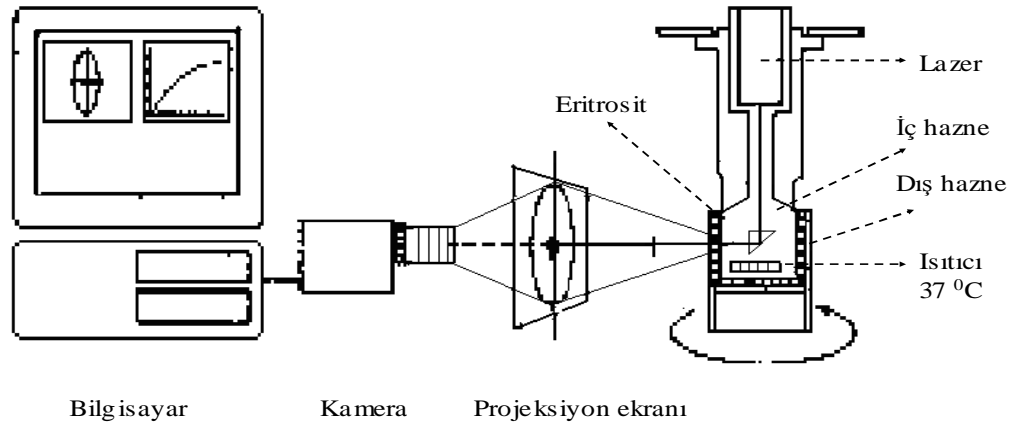
şekil değişikliği Elongasyon İndeksi (Eİ) olarak adlandırılır. Eritrositlerin Eİ'si basit bir formülle hesaplanabilir (100).

$$EI = \frac{(A - B)}{(A + B)}$$

A = Eritrositin vertikal çapı  
B = Eritrositin horizontal çapı

Bu çalışmada eritrositler fosfat tamponu içinde hazırlanıp 25.02 milipascal (mPa) viskoziteye sahip 0.14 M polyvinyl pyralidone (PVP 360) çözeltisi içinde yaklaşık 1/200 dilüsyonda süspansiyon haline getirildi ve Eİ'leri, 0.3 pascal'dan (Pa) 30 Pa'a kadar 9 farklı kayma kuvvetinde hesaplandı. Eİ'lerin hesaplanması otomatik olarak farklı kayma kuvvetleri oluşturabilen ve ölçüm yapabilen Laser-Işınlı Optik Rotasyonel Hücre Analizörü olarak adlandırılan LORCA (Laser-Assisted Optical Rotational Cell Analyzer) cihazı ile gerçekleştirildi (Şekil - 2) (101).

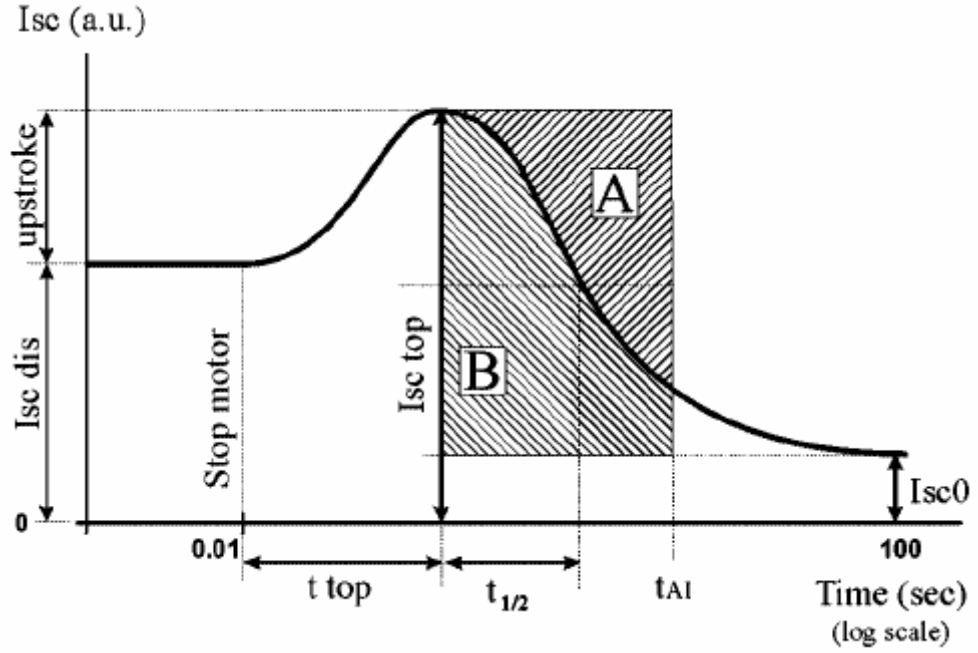
IBM uyumlu bir bilgisayar ve yazıcı içeren LORCA cihazı silindirik yapıda içiçe, iki küvet sistemine sahiptir. Silindir küvetler arasında bulunan 0.3 mm'lik boşluğa flaş kanalı ile bağlantılı olan bir bölmeden gerek manuel olarak gerekse bir pompa yardımı ile 1.5 ml test süspansiyonu konabilmektedir. Işık kaynağı (640 nm, 4mW)'luk diode lazer ışını olup, bir prizma yardımıyla hassasiyet sensörü ve 37 °C'ye ayarlanmış sıcaklık kontrol ünitesinden geçerek, iç silindire düşürülür ve süspansiyondaki eritrositlerin şekilleri projeksiyon ekranına yansıtılır. İki silindir arasındaki boşluğa eritrosit süspansiyonu koyulur. Uygun kayma kuvvetini oluşturmak için, dıştaki cam silindir sistemini kontrol eden bilgisayar programı tarafından, cam silindir sistemi hesaplanan hızda döndürülür. Oluşan kayma kuvvetlerinin etkisiyle eritrositlerde şekil değişikliği oluşturulur. Lazer ve kamera sistemi ile görüntülenen eritrositlerin Eİ'si yine aynı program tarafından otomatik olarak hesaplanır ve sonuçları yazdırılır (101).



**Şekil - 2.** Lorca cihazının şematik görünüşü

## **ERİTROSİT AGREGASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Agregasyon ölçümleri için kullanılacak olan tam kan örneklerinin hematokrit (Hct) düzeyi %40'a ayarlandı ve ölçüm öncesi kan örnekleri 15 dakika boyunca oksijenize edildi. Eritrosit agregasyonu aynı LORCA cihazı kullanılarak değerlendirildi (102). Bu ölçümün esası lazer ışığının geriye saçılması ilkesine dayanmaktadır. Ayarlanabilir bir kayma hızında eritrositlere tamamen birbirinden ayrılacak şekilde döndürme işlemi uygulandıktan sonra, döndürme işlemi aniden durdurularak elonge olmuş ve hıza uyum sağlamış eritrositlerin normal bikonkav şekillerine dönmesi sağlanır. Bu süreç lazer ışığının geriye saçılan yoğunluğunda artışa neden olur ve sonrasında agregasyon sürecinin başlaması ile lazerin geriye saçılan yoğunluğunda azalma gerçekleşir. Bilgisayar programı yardımı ile lazerin geriye saçılmasındaki bu değişikliklerin zamana karşı logaritmik bir eğrisi (Syllectogram) elde edilir (Şekil - 3). Veriler bilgisayar tarafından değerlendirilip agregasyon indeksi (AI), agregasyonun amplitudu (AMP) ve agregasyon yarı zamanı ( $t_{1/2}$ ) otomatik olarak hesaplanır.



Şekil - 3: Eritrosit agregasyonun zamana karşı logaritmik eğrisi (Syllectogram)

### SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ (İstatistiksel Analiz)

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırması Ki-kare testi ile yapıldı. Aktif dönemde çalışma grubu ile kontrol grubu ve remisyon döneminde çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki değerlendirmeler için Student T testi kullanıldı. Aktif dönemdeki HSP'li hastaların organ tutulumunun olup olmamasına göre ikiye ayrılan altgrupları arasındaki verilerin istatistiksel olarak değerlendirmeleri de Student T testi ile yapıldı. Ancak Student T testi yapmadan önce karşılaştırma yapılacak tüm grupların normal dağılıma uygunluğu test edildi ve normal dağılım gösterdiği saptandı. Çalışma grubunda aktif ve remisyon dönemi verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ise Pair T-testi ile yapıldı. Çalışma grubunda MDA ve TAK düzeyleri arasındaki ilişki için Pearson korelasyon ve lineer regresyon analizleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Ekim 2007-Mart 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Henoch Schönlein Purpurası tanısı koyulan 24 hastadan 21'i çalışma grubunu ve pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran 21 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. HSP tanısı alan bir hasta talasemi minör, bir hasta malnütrisyon ve bir diğer hasta da kliniğimize başvurmadan önce steroid başlanması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubunu oluşturan 21 aktif dönem HSP'li hastadan 2'sinin izlemiden çıkması nedeni ile remisyon döneminde 19 HSP'li hasta değerlendirildi.

HSP'li hastaların 8 (%38)'i erkek, 13 (%62)'ü kız ve ortalama yaşları  $7.56 \pm 2.67$  (3-15.5) yılıdır. Kontrol grubundaki çocukların 9 (%42)'u erkek, 12 (%58)'si kız ve ortalama yaşları  $8.09 \pm 2.36$  (3.6-12) yıl bulundu. HSP'li hastaların ortalama vücut ağırlığı  $22.4 \pm 6.1$  (10-32) kilogram iken kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı  $25.2 \pm 5.4$  (13-35) kilogram idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo - 3).

**Tablo - 3:** Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş ve vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

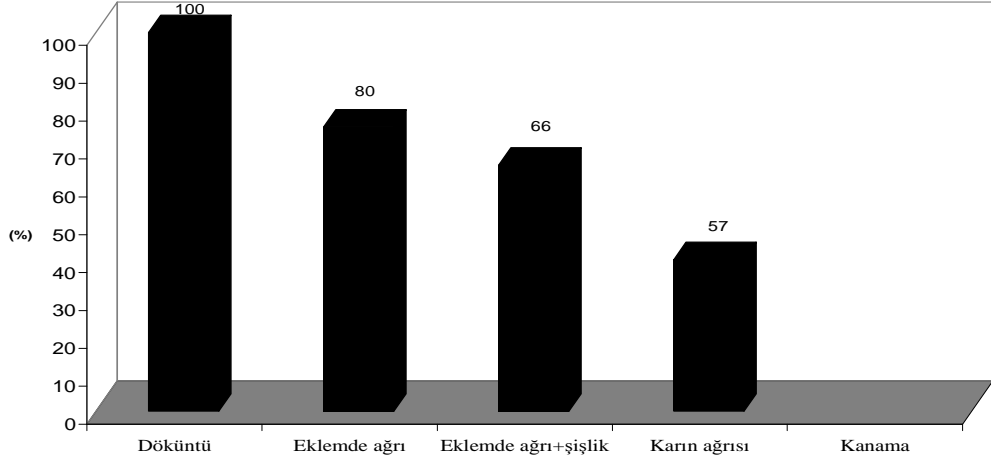
	HSP hasta grubu (n:21)	Kontrol grubu (n:21)	P
Cinsiyet (Erkek/kız)	8/13	9/12	>0.05
Yaş (yıl)	$7.56 \pm 2.67$	$8.09 \pm 2.36$	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	$22.4 \pm 6.1$	$25.2 \pm 5.4$	>0.05

Çalışmadan elde edilen bulgular 4 ana başlıkta değerlendirildi.

- 1- HSP ile ilgili klinik ve laboratuvar bulgular
- 2- Oksidatif stres ile ilgili bulgular
- 3- Eritrosit deformabilitesi ile ilgili bulgular
- 4- Eritrosit agregasyonu ile ilgili bulgular

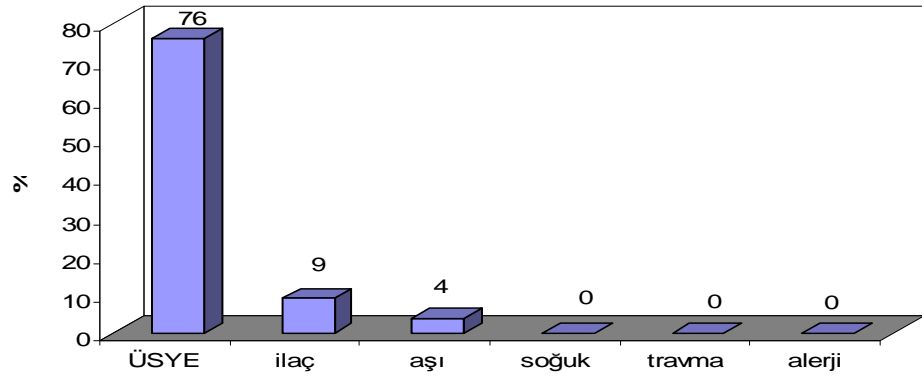
## 1- HSP İLE İLGİLİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

HSP'li hastaların hastaneye başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; purpurik tarzda döküntü hastaların tümünde gözlenirken (%100), karın ağrısı 12 (%57), eklemdede ağrı 17 (%80), eklemdede ağrı ile birlikte şişlik 14 (%66) hastada saptandı. Hiçbir hasta gayta yada idrarda kanama şikayeti ile başvurmadı (Şekil - 4).



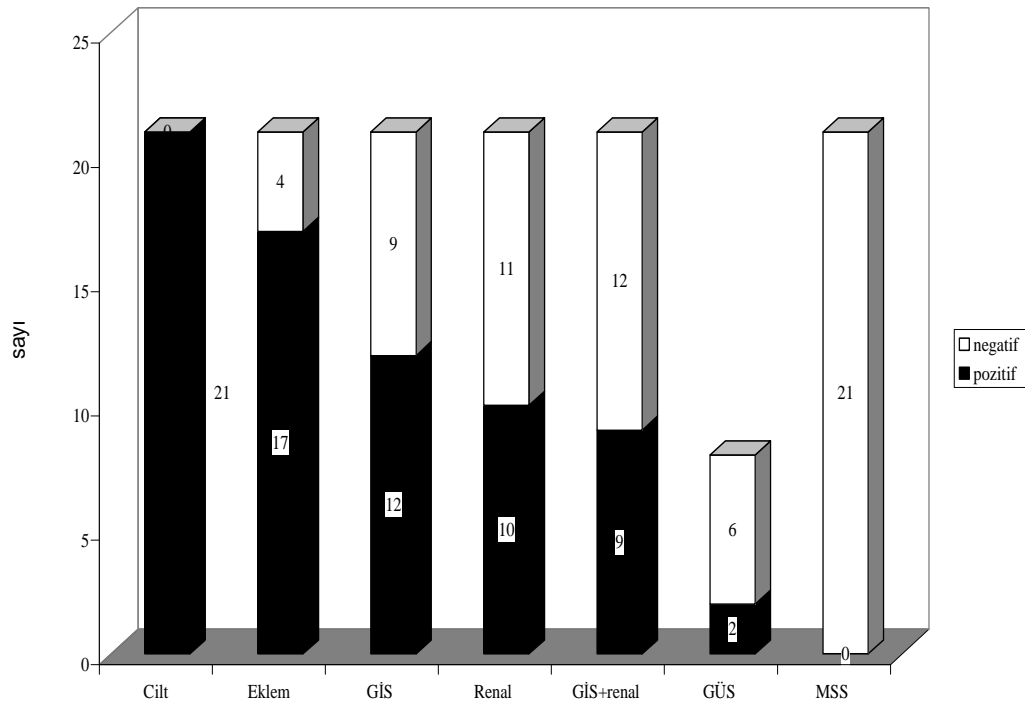
Şekil – 4: HSP'li hastaların hastaneye başvuru şikayetleri

Hastalar etiyojisi açısından sorgulandığında; ÜSYE öyküsü 16 (%76), ilaç kullanma öyküsü 2 (%9), aşılama öyküsü 1 (%4) hastada pozitif olarak saptandı. İlaç kullanan her iki hastanın da kısa süreli penisilin grubu antibiyotik kullandığı, bir hastaya ise 1 hafta önce Hepatit B aşısının yapıldığı öğrenildi. Gıda alerjisi, travma veya soğuğa maruz kalma öyküsü hiçbir hastadan alınmadı (Şekil - 5).



Şekil - 5: HSP'li hastaların etiyojisi açısından değerlendirilmesi

Hastaların organ tutulumuna göre dağılımı incelendiğinde; tümünde cilt tutulumu (%100) görülürken eklem tutulumu 17 (%80) olguda, gastrointestinal sistem tutulum 12 (%55) olguda, renal tutulum 10 (%45) olguda, hem GİS hem renal tutulum 9 (42) olguda, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu 2 (%25) olguda tespit edildi. Merkezi sinir sistemi tutulumu hiçbir olguda görülmedi (Şekil - 6).



**Şekil – 6:** Hastaların organ tutulumlarına göre dağılımı

Eklem tutulumu olan 17 hastanın tümünde (%100) artralji bulunurken; artrit 14 (%82) olguda saptandı.

Gastrointestinal tutulumu olan 12 (%100) hastanın hepsinde karın ağrısı mevcutken; gaytada gizli kan sadece 7 (%58) hastada pozitif bulundu. Hiçbir hastada GİS tutulumuna bağlı komplikasyon gelişmedi.

Renal tutulumu olan 10 hastanın 5 (%50)'inde sadece mikroskopik hematüri (evre 1) şeklinde böbrek tutulumu varken; 4 (%40) hastada mikroskopik hematüri ve nefritik düzeyde proteinüri (evre 2) saptandı. Nefrotik düzeyde proteinüri (evre 4) 1

(%10) hastada gelişti. Tansiyon yüksekliği ve böbrek fonksiyonlarında bozulma hiçbir hastada saptanmadı.

İzlemde tüm hastalar iyileşti. Remisyon dönemine giriş süresi ortalama  $56.2 \pm 13.1$  (40-93) gün idi.

Hiçbir hastada C3 ve C4 düşüklüğüne, RF, ANA, Anti-DNA ve ANCA pozitifliğine rastlanmadı.

Etiyolojiye yönelik olarak bakılan ASO düzeyi ortalama  $284.6 \pm 283.6$  (7-896) Todd/Ü idi. ASO; 7 hastada (%33) 250 Todd/Ü ve üzerinde bulunurken, boğaz kültüründe GABS üremesi 8 hastada (%38) saptandı.

Ortalama lökosit sayısı (WBC) HSP'li hastalarda aktif dönemde  $10164.2 \pm 2668.1$  (5550-15900), remisyon döneminde  $8534.2 \pm 2212$  (5000-12600)  $\times 10^3/\text{mm}^3$  bulunurken, kontrol grubunda  $8160 \pm 2808.4$  (5200-16200)  $\times 10^3/\text{mm}^3$  saptandı. HSP'li hastalarda aktif dönemde CRP ortalama  $1.19 \pm 1.61$  (0.04-7.38) mg/dl idi ve hastaların 9'unda (%45) 1 mg/dl ve üzerinde saptandı. Remisyon döneminde CRP ortalama  $0.26 \pm 0.76$  (0.03-3.39), kontrol grubunda ise  $0.21 \pm 0.21$  (0.03-0.6) mg/dl olarak bulundu. Aktif dönemde HSP'li hastalarda ESR ortalama  $20.9 \pm 13.1$  (3-55) mm/saat idi ve hastaların 10'unda (%47) 20 mm/saat ve üzerinde saptandı. Remisyon döneminde ortalama ESR  $15.7 \pm 5.3$  (6-26) iken, kontrol grubunda  $18.8 \pm 12.5$  (7-57) mm/saat bulundu. Aktif dönem HSP'li hastalarda CRP ve lökosit sayısı hem remisyon dönemine hem de sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). Remisyon dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; CRP ve lökosit sayısında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Tüm gruplarda ortalama ESR sonuçları birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo - 4).



**Tablo - 4:** Gruplar arası akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	10164.2 $\pm$ 2668	8534.2 $\pm$ 2212	8160 $\pm$ 2808.4	* <0.05 ** <0.05 *** >0.05
CRP (mg/dl)	1.19 $\pm$ 1.61	0.26 $\pm$ 0.76	0.21 $\pm$ 0.21	* <0.05 ** <0.05 *** >0.05
ESR (mm/saat)	20.9 $\pm$ 13.1	15.7 $\pm$ 5.3	18.8 $\pm$ 12.5	* >0.05 ** >0.05 *** >0.05

\* : HSP Aktif dönem - Kontrol grubu arasında

\*\* : HSP Aktif dönem - HSP Remisyon dönem arasında

\*\*\* : HSP Remisyon dönem - Kontrol grubu arasında

Ortalama total protein düzeyi HSP'li hastalarda aktif dönemde 7.1 $\pm$ 0.6 (6.2-8.7), remisyon döneminde 7.3 $\pm$ 0.4 (6.7-8) g/dl bulunurken, kontrol grubunda 7.6 $\pm$ 0.4 (7-8.5) g/dl saptandı. Total protein düzeyinin hem aktif, hem de remisyon dönemindeki HSP hastalarında sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05). Remisyon dönemindeki total protein düzeyi aktif döneme göre artmış bulunsa da farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05) (Tablo - 5).

Ortalama albumin düzeyi HSP'li hastalarda aktif dönemde 4.2 $\pm$ 0.3 (3.7-5), remisyon döneminde 4.4 $\pm$ 0.2 (4-5.2) g/dl bulunurken kontrol grubunda 4.6 $\pm$ 0.1 (4.4-4.9) g/dl saptandı. Albumin düzeylerinin remisyon döneminde aktif döneme göre anlamlı olarak yükseldiği (p<0.05) ancak kontrol grubu değerlerine göre halen belirgin olarak düşük düzeylerde olduğu bulundu (p<0.05) (Tablo - 5).

**Tablo - 5:** Gruplar arası total protein ve albumin düzeylerinin karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
Total protein (g/dl)	7.1±0.6	7.3±0.4	7.6±0.4	* <0.05 ** >0.05 *** <0.05
Albumin (g/dl)	4.2±0.3	4.4±0.2	4.6±0.1	* <0.05 ** <0.05 *** <0.05

\* : HSP Aktif dönem - Kontrol grubu arasında

\*\* : HSP Aktif dönem - HSP Remisyon dönem arasında

\*\*\* : HSP Remisyon dönem - Kontrol grubu arasında

Gruplar arası Ig düzeyleri incelendiğinde; aktif dönem HSP'li hastalarda IgA ortalama 210±95.5 (67-429), remisyon döneminde 179.5±69.1 (56-318) ve kontrol grubunda 123.1±50.3 (53-241) mg/dl saptandı. IgA, aktif dönem HSP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon döneminde aktif döneme göre anlamlı bir azalma ( $p<0.05$ ) göstermesine rağmen halen kontrol grubundaki değerlere ulaşmadığı görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo - 6).

Aktif dönem HSP'li hastalarda IgE ortalama 190.5±180.9 (35-574), remisyon döneminde 64.3±46.8 (6-169) ve kontrol grubunda 62.3±53.7 (0.3-164) IU/ml saptandı. Aktif dönemde IgE düzeyleri hem remisyon hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken ( $p<0.05$ ); aktif dönemdeki yüksekliğin remisyon döneminde anlamlı derecede azaldığı ( $p<0.05$ ) ve kontrol grubuna yakın değerlere ulaştığı görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo - 6).

Hasta ve kontrol grubunda ortalama IgG ve IgM düzeyleri benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 6).

**Tablo - 6:** Gruplar arası immunglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
IgA	210±95.5	179.5±69.1	123.1±50.3	* <0.05 ** <0.05 *** <0.05
IgG	1104.8±289.6	1186±306.3	1120.1±267.8	* >0.05 ** >0.05 *** >0.05
IgM	108.9±40.9	104.6±30.4	99.8±45.4	* >0.05 ** >0.05 *** >0.05
IgE (IU/ml)	190.5±180.9	64.3±46.8	62.3±53.7	* <0.05 ** <0.05 *** >0.05

\* : HSP Aktif dönem - Kontrol grubu arasında

\*\* : HSP Aktif dönem - HSP Remisyon dönem arasında

\*\*\* : HSP Remisyon dönem - Kontrol grubu arasında

Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu etkileyebilecek Hb, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve fibrinojen ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 7).

**Tablo – 7:** Gruplar arası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
Hemoglobin (g/dl)	12.7±1.0	12.9±0.8	12.7±0.68	>0.05
Glukoz (mg/dl)	96.2±10.6	95.5±9.3	93.8±7.4	>0.05
T.kolesterol(mg/dl)	139.3±22.5	144.7±23.5	144.5±27.4	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	108.6±58	90.3±31	87.4±30.4	>0.05
LDL (mg/dl)	75.4±22.2	72.2±25.6	74.3±26.5	>0.05
HDL (mg/dl)	47.2±11.9	52.5±13.1	54.3±12.5	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	379.4±105.6	313.3±83.2	335.4±74.4	>0.05

## 2. OKSİDATİF STRES İLE İLGİLİ BULGULAR

Antioksidan kapasite değerlendirildiğinde; aktif dönem HSP'li hastalarda TAK ortalama  $1.285\pm 0.36$  (0.555-2.154), remisyon döneminde  $1.567\pm 0.45$  (0.556-2.204) ve kontrol grubunda  $1.681\pm 0.43$  (1.025-2.895) mmol Trolox Eq./l saptandı. Aktif dönemdeki HSP'li hastalarda total antioksidan kapasite düzeyi, remisyon ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0.05$ ); remisyon dönemi ile kontrol grubu ortalama TAK düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 8, Şekil - 7).

Lipid peroksidasyonu ve oksidan durumu göstermek için bakılan MDA, aktif dönem HSP hastalarında ortalama  $9.3\pm 3.6$  (4.7-19.7), remisyon döneminde  $3.6\pm 1.9$  (2-9.8) nmol/L bulunurken, kontrol grubunda  $5.8\pm 2.4$  (3-11.9) nmol/L olarak saptandı. Aktif dönemdeki HSP'li hastalarda MDA düzeyleri remisyon dönemine ve sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksekti. ( $P<0.05$ ) (Tablo - 8, Şekil - 8).

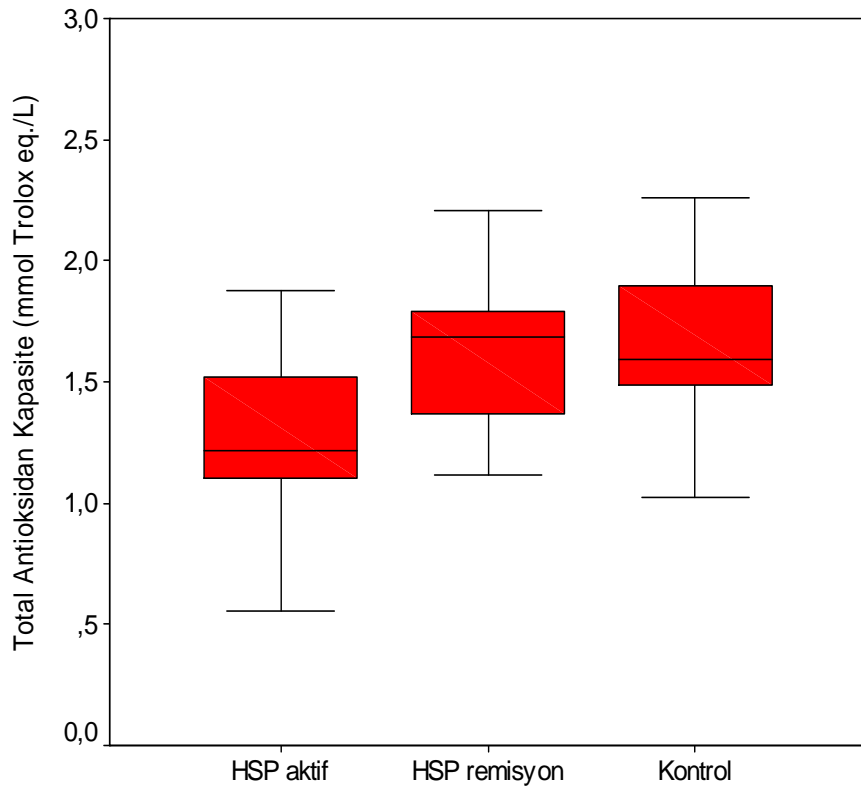
**Tablo - 8:** Gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
TAK (mmol Trolox Eq./l)	$1.285\pm 0.36$	$1.567\pm 0.45$	$1.681\pm 0.43$	* <b>&lt;0.05</b> ** <b>&lt;0.05</b> *** >0.05
MDA (nmol/L)	$9.3\pm 3.6$	$3.6\pm 1.9$	$5.8\pm 2.4$	* <b>&lt;0.05</b> ** <b>&lt;0.05</b> *** <b>&lt;0.05</b>

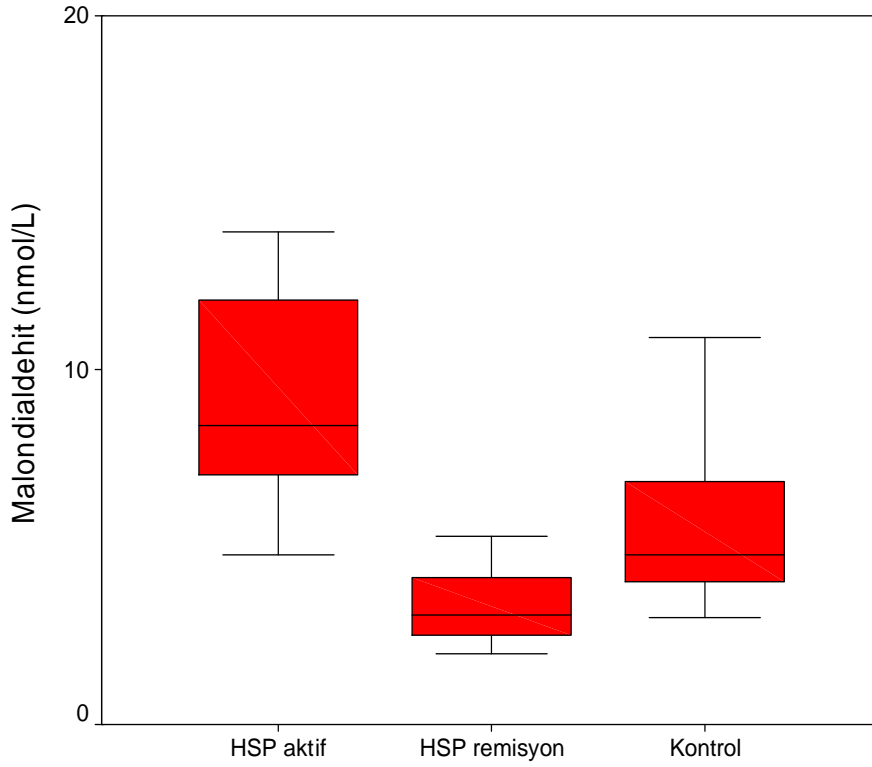
\* : HSP Aktif dönem - Kontrol grubu arasında

\*\* : HSP Aktif dönem - HSP Remisyon dönem arasında

\*\*\* : HSP Remisyon dönem - Kontrol grubu arasında

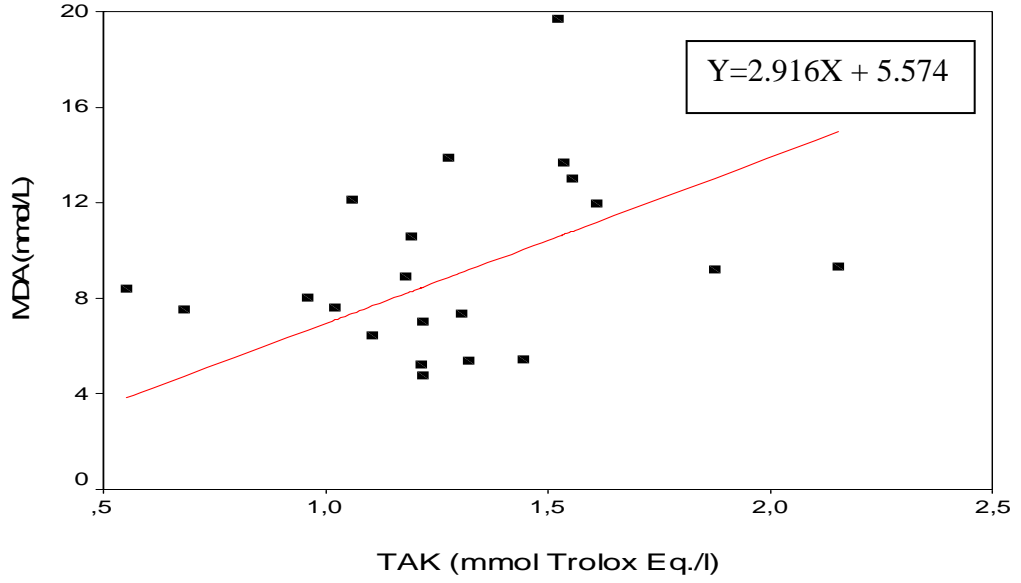


**Şekil – 7:** Grupların TAK düzeyleri

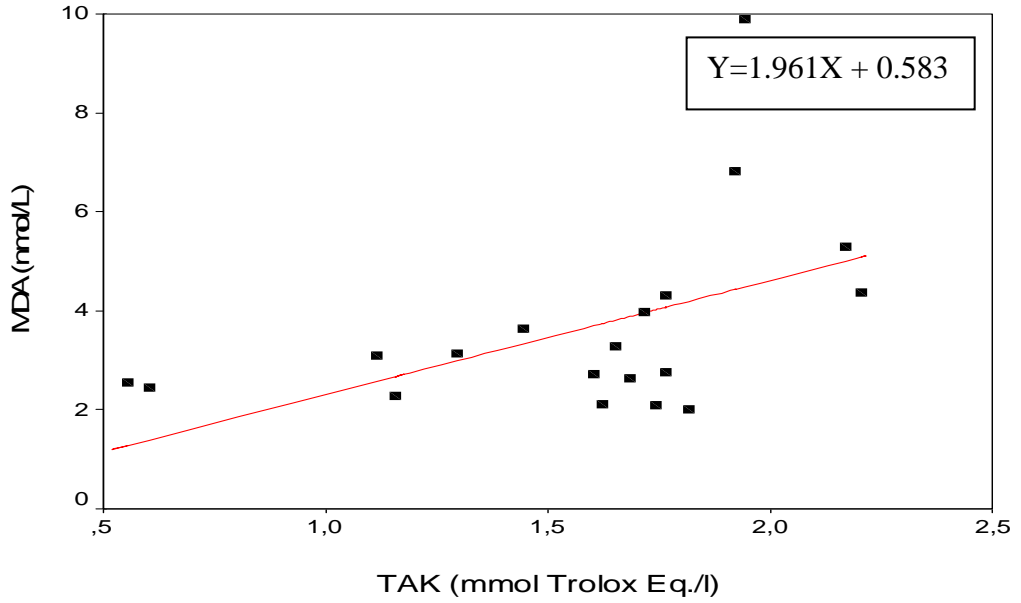


**Şekil – 8:** Grupların MDA düzeyleri

Oksidatif stres parametrelerinden MDA ve TAK düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; HSP'li hastalarda aktif dönemde MDA ve TAK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ( $p>0.05$ ,  $r=0.287$ ), remisyon döneminde pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ( $p=0.05$ ,  $r=0.456$ ) (Şekil - 9,10).



Şekil - 9: Aktif dönem HSP'li hastalarda TAK ve MDA düzeylerinin ilişkisi



Şekil - 10: Remisyon döneminde HSP'li hastalarda TAK ve MDA düzeylerinin ilişkisi

Organ tutulumuna göre oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; hem aktif dönem hem de remisyon döneminde eklem, gastrointestinal sistem ve renal tutulumu olan hastalar ile olmayan hastaların MDA ve TAK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 9-12).

**Tablo - 9:** Eklem tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	(+) (n:17)	(-) (n:4)	P
MDA aktif	9.5±3.8	8.3±3.3	>0.05
MDA remisyon	3.7±2.0	3.2±1.4	>0.05
TAK aktif	1.3±0.3	1.1±0.4	>0.05
TAK remisyon	1.5±0.4	1.6±0.4	>0.05

**Tablo - 10:** GİS tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	(+) (n:12)	(-) (n:9)	P
MDA aktif	8.3±2.9	10.6±4.3	>0.05
MDA remisyon	3.7±2.4	3.5±1.0	>0.05
TAK aktif	1.1±0.3	1.4±0.3	>0.05
TAK remisyon	1.5±0.4	1.6±0.4	>0.05

**Tablo - 11:** Renal tutulumuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	(+) (n:10)	(-) (n:11)	P
MDA aktif	8.3±3.2	10.2±4.0	>0.05
MDA remisyon	3.3±1.5	3.9±2.3	>0.05
TAK aktif	1.1±0.3	1.3±0.3	>0.05
TAK remisyon	1.4±0.5	1.7±0.3	>0.05

**Tablo - 12:** GİS+renal tutulumu göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	(+) (n:9)	(-) (n:8)	P
MDA aktif	8.6±3.2	11.2±4.1	>0.05
MDA remisyon	3.2±1.6	3.4±1.0	>0.05
TAK aktif	1.1±0.4	1.4±0.3	>0.05
TAK remisyon	1.4±0.5	1.6±0.4	>0.05

### 3. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ İLE İLGİLİ BULGULAR

Henoch Shönlein Purpura'lı hastaların aktif dönemde ve remisyon döneminde eritrositlerin elongasyon indeksleri (Eİ), 0.3–30 Pa arasındaki 9 farklı kayma kuvvetinde ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Aktif dönemdeki HSP'li çocuklarda eritrositlerin ortalama Eİ'nin en düşük kayma kuvveti olan 0.3 Pa kayma kuvveti dışındaki tüm kayma kuvvetlerinde sağlıklı çocuklara göre azaldığı ve 0.53 Pa kayma kuvveti dışındaki tüm kayma kuvvetlerinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo - 13).

Aktif ile remisyon dönem HSP'li hastalarda eritrositlerin ortalama Eİ'si karşılaştırıldığında; remisyon döneminde tüm kayma kuvvetlerinde Eİ'lerin arttığı ve 0.53-9.49 Pa arasındaki tüm kayma kuvvetlerinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo - 13).

Remisyon dönemindeki HSP'li hastalar ile kontrol grubu olgularında eritrositlerinin ortalama Eİ'si karşılaştırıldığında; Eİ kontrol grubunda 0.3 ve 0.53 Pa kayma kuvvetlerinde düşük, diğer kayma kuvvetlerinde ise yüksek saptandı. Ancak farklılığın 0.3 Pa kayma kuvveti dışında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo - 13).



**Tablo – 13:** Gruplar arası eritrosit elongasyon indeks sonuçlarının karşılaştırılması

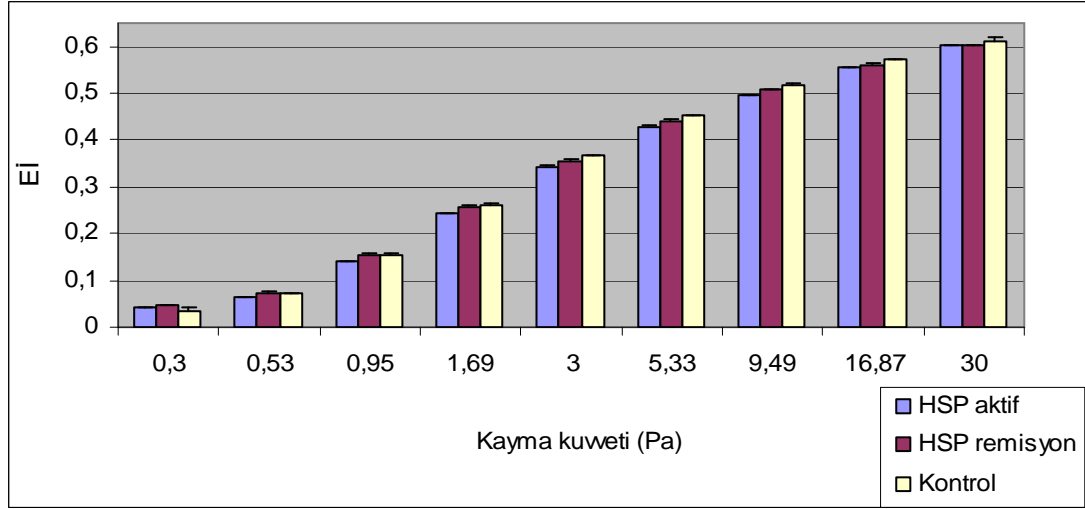
Kayma Kuvveti (Pa)	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
0.3	0.042±0.01	0.047±0.01	0.035±0.007	* = <b>0.017</b> ** >0.05 *** < <b>0.001</b>
0.53	0.064±0.01	0.074±0.02	0.071±0.01	* >0.05 ** = <b>0.008</b> *** >0.05
0.95	0.141±0.02	0.154±0.03	0.156±0.01	* = <b>0.008</b> ** = <b>0.013</b> *** >0.05
1.69	0.242±0.02	0.257±0.03	0.262±0.01	* = <b>0.003</b> ** = <b>0.018</b> *** >0.05
3	0.343±0.02	0.357±0.03	0.366±0.01	* = <b>0.001</b> ** = <b>0.037</b> *** >0.05
5.33	0.429±0.02	0.442±0.03	0.454±0.01	* < <b>0.001</b> ** = <b>0.042</b> *** >0.05
9.49	0.496±0.02	0.507±0.02	0.519±0.01	* < <b>0.001</b> ** = <b>0.046</b> *** >0.05
16.87	0.555±0.02	0.561±0.02	0.572±0.01	* = <b>0.002</b> ** >0.05 *** >0.05
30	0.601±0.01	0.602±0.03	0.612±0.009	* = <b>0.035</b> ** >0.05 *** >0.05

\* : HSP Aktif dönem - Kontrol grubu arasında

\*\* : HSP Aktif dönem - HSP Remisyon dönem arasında

\*\*\* : HSP Remisyon dönem - Kontrol grubu arasında

Aktif ve remisyon dönemdeki HSP'li hastalar ile kontrol grubunu oluşturan çocukların farklı kayma kuvvetlerinde saptanan ortalama Eİ'leri şekil - 11'de gösterilmiştir.



**Şekil – 11:** Grupların eritrosit ortalama elongasyon indeksleri

Aktif dönem HSP'li hastalarda organ tutulumuna göre eritrosit deformabiliteleri incelendiğinde;

1. Eklem tutulumu açısından; ortalama Eİ'lerinde eklem tutulumu olanlar ile olmayan hastalar arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 14).

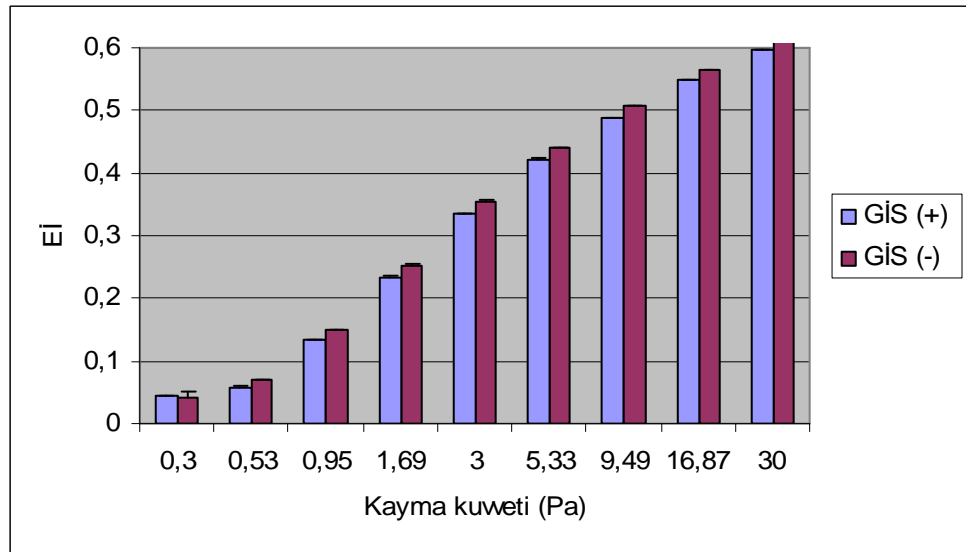
**Tablo - 14:** Eklem tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması

Pa	Eklem tutulumu		P
	(+) (n:4)	(-) (n:17)	
0.3	0.043±0.01	0.036±0.01	>0.05
0.53	0.065±0.01	0.057±0.01	>0.05
0.95	0.143±0.01	0.131±0.02	>0.05
1.69	0.244±0.02	0.231±0.02	>0.05
3	0.344±0.02	0.335±0.01	>0.05
5.33	0.430±0.02	0.425±0.01	>0.05
9.49	0.497±0.02	0.491±0.09	>0.05
16.87	0.556±0.02	0.550±0.08	>0.05
30	0.602±0.02	0.598±0.06	>0.05

2. GİS tutulumu açısından; gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların ortalama Eİ'lerinin 3 Pa, 5.33 Pa, 9.49 Pa, 16.87 Pa kayma kuvvetlerinde, GİS tutulumu olmayanlara göre azaldığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo - 15, Şekil - 12).

**Tablo - 15:** GİS tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması

Pa	GİS tutulumu		P
	(+) (n:12)	(-) (n:9)	
0.3	0.044±0.01	0.042±0.08	>0.05
0.53	0.059±0.01	0.070±0.01	>0.05
0.95	0.134±0.01	0.150±0.01	>0.05
1.69	0.234±0.02	0.252±0.02	>0.05
<b>3</b>	<b>0.334±0.02</b>	<b>0.354±0.02</b>	<b>=0.04</b>
<b>5.33</b>	<b>0.421±0.02</b>	<b>0.439±0.01</b>	<b>=0.03</b>
<b>9.49</b>	<b>0.488±0.01</b>	<b>0.507±0.02</b>	<b>=0.02</b>
<b>16.87</b>	<b>0.548±0.01</b>	<b>0.564±0.02</b>	<b>=0.03</b>
30	0.596±0.02	0.608±0.01	>0.05

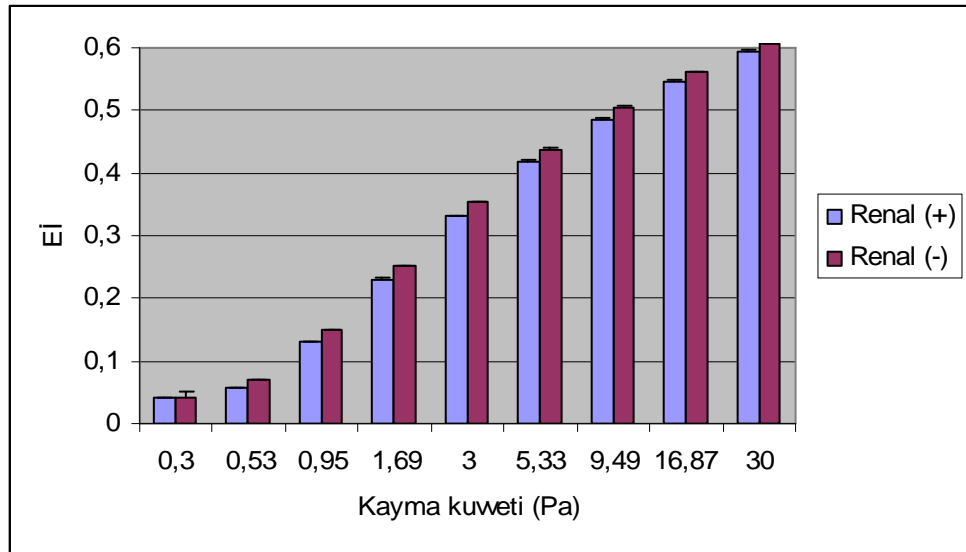


**Şekil - 12:** GİS tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ

3. Renal tutulum açısından; renal tutulumu olan hastaların ortalama Eİ değerlerinin 0.95 Pa, 1.69 Pa, 3 Pa, 5.33 Pa kayma kuvvetlerinde renal tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo - 16, Şekil - 13).

**Tablo - 16:** Renal tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması

Pa	Renal tutulum		P
	(+) (n:10)	(-) (n:11)	
0.30	0.042±0.01	0.041±0.09	>0.05
0.53	0.058±0.01	0.069±0.01	>0.05
<b>0.95</b>	<b>0.131±0.01</b>	<b>0.149±0.01</b>	<b>=0.04</b>
<b>1.69</b>	<b>0.231±0.01</b>	<b>0.251±0.02</b>	<b>=0.03</b>
<b>3</b>	<b>0.331±0.02</b>	<b>0.353±0.01</b>	<b>=0.03</b>
<b>5.33</b>	<b>0.418±0.02</b>	<b>0.438±0.01</b>	<b>=0.03</b>
9.49	0.486±0.02	0.505±0.01	>0.05
16.87	0.546±0.02	0.562±0.01	>0.05
30	0.595±0.02	0.606±0.01	>0.05

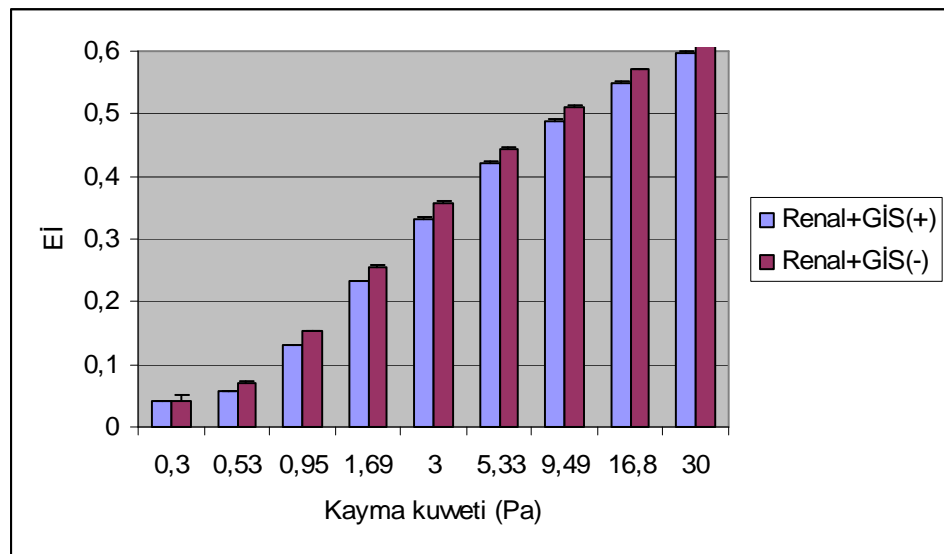


**Şekil - 13:** Renal tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ

4. Renal ve GİS tutulum açısından; hem böbrek hem de GİS tutulumu olan hastaların ortalama Eİ'leri hiç tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında; 0.95 Pa, 1.69 Pa, 3 Pa, 5.33 Pa, 9.49 Pa ve 16.87 Pa kayma kuvvetlerinde Eİ anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo - 17, Şekil - 14).

**Tablo - 17:** Renal+GİS tutulumu olan ile olmayan hastaların Eİ'lerinin karşılaştırılması

Pa	Renal+GİS tutulum		P
	(+) (n:9)	(-) (n:8)	
0.30	0.042±0.01	0.042±0.08	>0.05
0.53	0.057±0.01	0.071±0.01	>0.05
<b>0.95</b>	<b>0.130±0.01</b>	<b>0.153±0.01</b>	<b>=0.03</b>
<b>1.69</b>	<b>0.232±0.02</b>	<b>0.256±0.01</b>	<b>=0.03</b>
<b>3</b>	<b>0.333±0.02</b>	<b>0.359±0.01</b>	<b>=0.01</b>
<b>5.33</b>	<b>0.421±0.02</b>	<b>0.445±0.01</b>	<b>=0.01</b>
<b>9.49</b>	<b>0.489±0.02</b>	<b>0.512±0.01</b>	<b>=0.01</b>
<b>16.87</b>	<b>0.549±0.02</b>	<b>0.570±0.01</b>	<b>=0.02</b>
30	0.598±0.02	0.612±0.01	>0.05



**Şekil - 14:** Renal + GİS tutulumu olan ile olmayan hastalarda Eİ

#### 4. ERİTROSİT AGREGASYONU İLE İLGİLİ BULGULAR

Eritrosit agregasyonunu değerlendirmek için agregasyon indeksi (AI), agregasyonun amplitudu (AMP) ve agregasyon yarı zamanı ( $t_{1/2}$ ) ölçüldü. Aktif ve remisyon dönemi hasta grubu ile kontrol grubu olguların eritrosit agregasyon ölçümlerinin ortalama değerleri birbirine yakın olup, aralarında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo - 18).

**Tablo - 18:** Gruplar arası eritrosit agregasyon ölçümlerinin karşılaştırılması

	HSP aktif (n:21)	HSP remisyon (n:19)	Kontrol (n:21)	P
AMP	25.7±4.5	24.4±3.3	25.6±2.9	>0.05
AI	65.5±15.1	66±7.1	64.9±5.6	>0.05
( $t_{1/2}$ )	2.84±4.5	1.98±0.7	2.14±0.5	>0.05

## TARTIŞMA

Henoch Schönlein Purpurası, küçük damarlar başta olmak üzere damar duvarlarına IgA çökmesi sonucu gelişen akut lökositoklastik vaskülite bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Renal tutulum yoksa prognozu iyi olan HSP, ortalama 4 hafta içerisinde herhangi bir sekel bırakmaksızın tamamen düzelir (1-6).

Literatürde Henoch Schönlein Purpurası'nın en sık 3-15 yaşları arasında görüldüğü ve erkek çocukların kızlara oranla 1.5-2 kat daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (1-6). Çalışmamızda hastalarımızın yaşları literatür ile uyumlu olarak 3 ile 13.5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaşı 7.5 yıl idi. Çalışma grubunun %38'i erkekti ve erkek/kız oranı 0.61 olarak tespit edildi. Bu farklı sonucun epidemiyolojik bir değerlendirme için çalışma grubumuzun yeterli sayıda vaka içermemesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Henoch Schönlein Purpurası'nda cilt, eklem, gastrointestinal sistem, böbrek ve daha seyrek olarak diğer organlar etkilenir. İtalya'dan Trapani ve arkadaşları 150 HSP'li çocuktan oluşan çalışmalarında (25); palpabl purpurayı %100, eklem tutulumunu %74, gastrointestinal sistem tutulumunu %51, renal tutulumu %54, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumunu %13 olarak bulmuşlardır. Ülkemizden Erol ve arkadaşlarının 28 HSP'li çocuğu içeren retrospektif çalışmasında (103); palpabl purpura %100, eklem tutulumu %43, gastrointestinal sistem tutulumu %68, renal tutulum %39, santral sinir sistemi tutulumu %3.6, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %7 olarak bildirilmiştir. Kasapçopur ve arkadaşları da 220 HSP'li çocuğu içeren çalışmasında (4); palpabl purpurayı tüm olgularda görürken, eklem tutulumunu %70, gastrointestinal sistem tutulumunu %75, renal tutulumu %47 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olguların tümünde cilt tutulumu görülürken, eklem tutulumu %80, gastrointestinal sistem tutulumu %55, renal tutulum %45, skrotal ödem şeklinde genitoüriner sistem tutulumu %25 olguda tespit edildi. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise hiçbir olguda görülmedi. Genitoüriner sistem tutulumu dışındaki diğer sistem tutulumları literatürde bildirilen organ tutulumları ile uyumlu bulundu. Genitoüriner sistem tutulumundaki yüksek

oranın ise çalışma grubundaki erkek çocuk sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Henoch Schönlein Purpurası'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın immun kompleksler ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Sürekli immünsüpresif tedavi altında iken HSP geçiren olguların varlığı hastalığa bağışıklık sistemindeki bir bozukluğun değil, bir enfeksiyon etkeninin başlattığı immunolojik yanıtın neden olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda en çok üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle de grup A-β hemolitik streptokoklar suçlanmıştır (4,24). Çalışmalarda HSP'li olguların yaklaşık yarısında 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, %20-50'sinde ASO yüksekliği ve %5-30'unda boğaz kültüründe GABS üremesinin saptandığı bildirilmektedir (4,30,104). Çakır ve arkadaşları çalışmalarında (105); üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünü %14, Carlos ve arkadaşları (106) ise %41 olarak bildirmişlerdir. Sticca ve arkadaşları 98 HSP'li çocuktan oluşan çalışmalarında (107); olguların %16'sında boğaz kültüründe GABS saptamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın %76'sında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. ASO düzeyi olguların %33'ünde yüksek saptanırken, GABS üremesi %38 olguda kanıtlandı. ASO açısından elde ettiğimiz sonuç, literatürdeki verilerle benzer bulunurken; üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü ve GABS üremesi yüksek bulunmuştur. Üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün ve GABS üremesinin yüksek saptanması, çalışmamızın kış aylarında yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Çeşitli yayınlarda tetikleyici ajan olarak enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar dışında; aşılarda, ilaçlar, travma, gıda alerjileri gibi pek çok faktör ileri sürülmüştür (25-28). Çalışmamızda literatürde bildirilen bu faktörlerden penisilin türevi ilaç kullanım öyküsü 2 olguda saptanırken hepatit B ile aşılama öyküsü 1 olguda saptandı.

Henoch Schönlein Purpurası'nda laboratuvar bulguları spesifik değildir ve tanı koydurucu değerleri yoktur; ancak ayırıcı tanıda faydalıdır. HSP'de lökosit düzeylerinde ve akut faz reaktanlarında hafif bir artış görülür (1-6). Trapani ve arkadaşlarının çalışmasında (25); lökosit %21, eritrosit sedimenaston hızı



yüksekliği %57 oranında tespit edilmiştir. Kendirli ve arkadaşlarının çalışmasında ise (108); lökositöz %58, ESR yüksekliği %68, CRP pozitifliği %51 hastada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ESR hastaların %47'sinde yüksek bulunurken, CRP %45'inde pozitif saptandı. Ortalama lökosit sayısı da sağlıklı çocuklara göre belirgin yüksek bulundu. Aktif dönem HSP'li hastalarda CRP ve lökosit düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek saptanması akut faz yanıtını göstermektedir.

HSP'li hastalarda proteinüri nedeniyle serum total protein ve albumin düzeylerinde düşüklük görülebilir (1-6). Kendirli ve arkadaşları (108); hastaların %4'ünde hipoalbuminemi saptamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde hipoalbuminemi yoktu. Ancak total protein ve albumin düzeyi sağlıklı çocuklara göre hem aktif hem de remisyon dönemindeki HSP'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu. Total protein ve albumin düzeylerinin remisyon döneminde aktif döneme göre artmış olmasına rağmen, kontrol grubuna göre halen düşük düzeylerde bulunması; HSP'li hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular düzelse de otoimmün patolojinin kronik olarak sebat ettiğini düşündürülebilir. Bununla ilişkili olarak yapılan çalışmalarda; HSP'de klinik bulguların 4 hafta içerisinde kendiliğinden düzelse de geç dönemde relapsların görüldüğü ve patolojik değişikliklerin uzun süre devam ettiği bildirilmiştir (76,109). Martino ve arkadaşları (109); tırnakta bulunan kapillerleri değerlendirmişler ve kapiller kıvrımlarda artış, ödem, kapiller yapının bozulması gibi patolojik bulguların klinik iyileşmeden 16 ay sonra bile hala var olduğunu saptamışlardır. Goldstein ve arkadaşları ise (76), daha önce HSP geçiren 44 gebe kadından 16'sında hipertansiyon ve/veya proteinüri geliştiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle HSP'de özellikle renal tutulumu olan hastalarda remisyon döneminin klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesinden 1 ay sonrası değil, daha uzun bir süreyi içermesi gerektiğini düşünmekteyiz.

HSP'li hastalarda serum IgG ve IgM düzeyleri genellikle normal bulunurken; etyopatogenezinde önemli bir rol oynayan IgA düzeyi, artmış yapım veya azalmış renal klirensle bağlı olarak sıklıkla yüksek saptanır (1-6). Çeşitli çalışmalarda IgA yüksekliği %36-72 oranında bildirilmiştir (25,110). Çalışmamızda da HSP'li hastalarda ortalama IgA düzeyi, sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek

iken, IgG ve IgM düzeylerinde farklılık saptanmadı. Böcek sokması, ilaçlar ve diyetle bulunan allerjen maddelerin hastalığa neden olabilmesi HSP'nin allerjik bir zeminde gelişebileceğini düşündürmektedir (28,111). Davin ve arkadaşları (112); HSP'li hastalarda IgE'yi yüksek bularak, hastalığın patogeneğinde IgE'nin rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da aktif dönemde HSP'li hastalarda IgE'nin belirgin yüksek olduğu gözlemlendi.

Son yıllarda HSP'nin etyopatogeneğinde bazı genetik faktörlerin, koagülasyon sisteminin, antikardiyolipin antikor, von Willebrand faktör, IgA-fibronektin kompleksleri, prostaglandinler ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, vasküler endotel büyüme faktörü, endotelin-1 gibi sitokinlerin rol aldığı ile ilgili çalışmalar yayınlanırsa da halen HSP'de temel patolojinin tutulan organların küçük damarlarında IgA'ya bağlı vaskülit olduğu kabul edilmektedir (3,39-41). Damar duvarında biriken immun kompleksler kompleman sistemini uyararak inflamasyonu başlatırlar. Kompleman aktivasyonunu takiben vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelir ve bazal membrana ulaşan nötrofiller, serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları dış ortama salarak damar duvarına ve dokulara hasar verir (2,30,32). Serbest oksijen radikalleri, oksijen meabolizması sırasında az miktarda oluşur ve antioksidan mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar. Oksidanların artması ve antioksidanların azalması, oksidan/antioksidan dengenin oksidan tarafa kaymasına neden olarak oksidatif stresi meydana getirir. Oksidatif stres; ateroskleroz, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, böbrek yetmezliği, romatoid artrit, behçet hastalığı, diabetes mellitus, sepsis gibi birçok hastalığın etyopatogeneğinde rol oynar (16,113-115).

Oksidatif stresin görüldüğü hastalıklardan birisi de Henoch Shönlein Purpurası'dır. Literatürde HSP'de oksidatif stresi değerlendiren sadece 4 çalışma bulunmaktadır (7-10): Buyan ve arkadaşları (7), oksidan sistemin bir göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesini ve antioksidan sistemin bir göstergesi olarak E vitamini düzeylerini incelemişler ve aktif dönem HSP'li hastalarda remisyon dönemine göre MDA düzeyinin belirgin yüksek, E vitamini düzeyinin ise düşük olduğunu saptamışlardır. Ülkemizden Demircin ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları 16 HSP'li olguyu içeren çalışmalarında (8);

oksidan sistemin göstergesi olarak MDA, antioksidan sistemin göstergesi olarak superoksit dismutaz aktivitesi düzeyini değerlendirmişler ve superoksit dismutaz aktivitesi düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamazken; aktif dönem HSP'li hastalarda MDA düzeyinin hem remisyon dönemine hem de kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Erdoğan ve arkadaşları 2003 yılında 27 HSP'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında (9); bir önceki çalışmaya (8) ek olarak MDA ve superoksit dismutaz aktivitesi düzeylerinin yanında antioksidan bir gösterge olarak glutatyon peroksidaz aktivitesi düzeyini de ölçmüşler ve aktif dönemdeki HSP'li hastalarda MDA düzeyini yüksek, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi düzeylerini ise düşük saptamışlardır. Bu konu ile ilgili yakın zamanda ülkemizden yapılan en son çalışmada Ece ve arkadaşları (10) önceki çalışmalardan farklı olarak antioksidan sistem göstergesi olarak total antioksidan kapasite düzeyine bakmışlar ve aktif dönemdeki HSP'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Laboratuvarlarda antioksidanları ayrı ayrı ölçebilmek mümkün olmakla birlikte; bu ölçümler pahalı, uzun zaman gerektiren, yüksek teknolojik sistemler ve nitelikli iş gücü isteyen testlerdir. Bunun yanında, serumdaki bu antioksidanların antioksidatif etkileri toplamsaldır. Bu yüzden antioksidan sistemi değerlendirmek için total antioksidan kapasite düzeyini ölçmek daha anlamlıdır (99). Serbest oksijen radikalleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyon oranını tespit etmenin en iyi bilinen yolu da son yıkım ürünü olan MDA seviyesini ölçmektir (84). Bu nedenle biz de çalışmamızda HSP'li hastalarda oksidatif stresi değerlendirmek için; antioksidan sistem göstergesi olarak TAK düzeylerini, oksidan durumu göstermek için de lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerini inceledik.

Çalışmamızda aktif dönem HSP'li hastalarda total antioksidan kapasite düzeyi remisyon dönemindeki HSP'li hastalara ve sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanırken; MDA düzeyi belirgin yüksek saptandı. Kontrol grubuna göre aktif dönem HSP'li hastalarımızda TAK düzeylerinin düşük, MDA düzeylerinin yüksek saptanması ve remisyon döneminde TAK düzeylerinin artarken MDA düzeylerinin belirgin azalması, HSP'de oksidatif stresin bir göstergesidir. Ayrıca HSP'li hastalarda aktif dönemde TAK ve MDA düzeyleri arasında ilişki

saptanmazken; remisyon döneminde pozitif yönde zayıf bir korelasyonunun olması, antioksidan sistemin artan oksidatif strese yanıtını göstermektedir. Sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmaların bulgularıyla uyumlu bulunmuştur (7-10).

Literatürde organ tutulumuna göre oksidatif stresin değerlendirildiği 3 adet çalışma mevcuttur (8-10). Bu çalışmaların ilkinde renal tutulumu olan hastalarda MDA düzeyinin renal tutulumu olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilirken (8); diğer iki çalışmada eklem, GİS ve renal tutulumu olan hastalarla olmayan hastaların oksidan/antioksidan parametrelerinin benzer olduğu saptanmıştır (9,10). Bizim çalışmamızda da son 2 çalışmaya (9,10) benzer olarak organ tutulumu olan ve olmayan HSP'li hastaların hem aktif hem de remisyon döneminde, MDA ve TAK düzeyleri arasında önemli bir farklılık saptanmadı. Bunun nedeni hastalarımızın GİS ve renal tutulumlarının hafif ve orta derecede olması olabilir. Daha çok sayıda ciddi organ tutulumu olan hastalar ile yapılan çalışmalarda oksidatif stres ile organ tutulumu arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler; eritrosit membran iskelet proteinleri arasında çapraz bağlara, proteinlerde polimerizasyona, hücreden  $K^+$  kaybına ve eritrositte dehidratasyona sebep olarak membran fonksiyonlarında değişikliklere yol açar. Tüm bu değişiklikler sonucunda eritrosit deformabilitesinde azalma meydana gelir (116). Çeşitli çalışmalarda; lipid peroksidasyonunu indükleyen ajanların düşük konsantrasyonlarda bile eritrositlerin deformabilitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (117,118).

Oksidatif stres ile eritrosit deformabilitesi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; artan oksidatif strese bağlı eritrosit deformabilitesinde azalma olduğu bildirilmektedir (16,119,120). Dikmenoğlu ve arkadaşları (119) ciddi uyku apne sendromu olan hastalarda iskemi reperfüzyon hasarına bağlı olarak MDA düzeylerinde artma, eritrosit deformabilitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Yapışlar ve arkadaşları ise (16); Behçet hastalarında MDA düzeylerinin arttığını ve eritrosit deformabilitesinin azaldığını saptamışlardır. Zachee ve arkadaşları da (120); kronik hemodiyaliz hastalarında eritrosit deformabilitesinin azaldığını ve bundan artmış olan oksidatif stresin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir.

Literatürde HSP'li hastalarda eritrosit deformabilitesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda aktif ve remisyon dönemindeki HSP'li hastalarda 0.3-30 Pa arasındaki 9 farklı kayma kuvvetinde eritrositlerin ortalama elongasyon indeksleri ölçüldü. Başlangıç kuvveti olan 0.3 Pa kayma kuvveti dışında kalan diğer 8 kayma kuvvetinde Eİ'nin sağlıklı çocuklara göre aktif dönemde belirgin azaldığı saptanırken, remisyon döneminde Eİ'nin 0.53-9.49 Pa arasındaki 6 farklı kayma kuvvetinde arttığı gözlemlendi. Bu bulgular ile HSP'li hastalarda aktif dönemde eritrosit deformabilitesinin bozulduğu ve remisyon döneminde belirgin olarak düzeldiği gösterildi.

HSP'de organ tutulumunu; özellikle de morbidite ve mortaliteye neden olan gastrointestinal sistem ve renal tutulumunu önceden gösterecek belirteçlerin saptanması, tedavi ve izlem açısından oldukça önemlidir. Literatürde; hastalığın başlangıç yaşının 7 ve üzerinde olması, yaz mevsiminde başlaması, başlangıçta aneminin bulunması, relaps gözlenmesi, persistan karın ağrısı ve kanlı gaita varlığı, purpuranın bir aydan daha uzun sürmesi, FXIII aktivitesinin normalin %80'inden daha az olması, hipertansiyon saptanması, santral sinir sistemi tutulumunun olması, böbrek tutulumu riskini arttıran faktörler olarak bildirilmiştir (121,122).

Çalışmamızda HSP'li olgularda organ tutulumu ile eritrosit deformabilitesi arasındaki ilişki incelendiğinde; eklem tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında eritrosit ortalama Eİ'sinde bir farklılık saptanmadı. GİS tutulumu ve renal tutulumu olan hastalarda tutulum olmayan hastalara göre eritrosit deformabilitesinde 4 farklı kayma kuvvetinde anlamlı derecede azalma bulunurken; hem böbrek tutulumu hem de GİS tutulumu olan hastalarda 6 farklı kayma kuvvetinde anlamlı derecede düşüklük saptandı. Organ tutulumunun şiddeti ile eritrosit deformabilitesindeki ilişki, olgu sayımızın az olması ve organ tutulumlarının ağır olmaması nedeni ile değerlendirilemedi. Oksidatif stresle birlikte eritrosit deformabilitesindeki bu azalma; dolaşımda, özellikle mikrosirkülasyon düzeyinde hemoreolojik değişikliklere yol açarak GİS ve böbrek tutulumu sıklığını arttırmış olabilir. Bu sonuçlar elongasyon indeksinin HSP'de GİS ve böbrek tutulumunun belirlenmesinde yeni ve somut bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir.

Eritrositlerin agregasyon özellikleri kolay şekil değiştirebilmeleri ile ilişkilidir. Eritrosit deformabilitesinin etkilendiği koşullarda agregasyonun da etkilendiği bilinmektedir (94). Çalışmamızda eritrosit deformabilitesi azalmış olarak saptandı ancak gruplar arasında agregasyon değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Çalışmamız HSP'li hastalarda oksidatif stres ve eritrosit deformabilitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz bulguların ışığında, HSP'li hastalarda eritrosit deformabilitesinin azaldığı saptanmış ve bundan artmış oksidatif stresin sorumlu olabileceği gösterilmiştir. HSP'de morbidite ve mortaliteye neden olan gastrointestinal sistem ve renal tutulumu önceden gösterecek belirteçlerin saptanması oldukça önemlidir. Çalışmamızda; özellikle GİS ve böbrek tutulumu olan HSP'li hastalarda eritrosit deformabilitesinin düşük düzeylerde saptanması, eritrosit deformabilitesinin HSP'de organ tutulumlarının önceden belirlenmesinde yeni ve somut bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda ve daha ciddi organ tutulumları içeren vakaların olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak biz, bu bulgular eşliğinde HSP'li hastaların izleminde eritrosit deformabilitesinin yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

## SONUÇLAR

Henoch Shönlein Purpurası'nda oksidatif stresin, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunun değerlendirildiği; eritrosit deformabilitesinin organ tutulumu ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1- HSP'li hastalarda aktif dönemde akut faz yanıtına bağlı olarak CRP ve lökosit sayısı sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek saptanırken remisyon döneminde azaldı ( $p<0.05$ ).

2- Total protein ve albumin düzeyleri, hem aktif hem de remisyon dönemindeki HSP'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.05$ ); remisyon döneminde aktif döneme göre yükseldiği ancak halen kontrol grubu değerlerine ulaşmadığı görüldü ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlarla; HSP'de remisyon döneminin, klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesinden 1 ay sonrası değil daha uzun bir süreyi içermesi gerektiği düşünüldü.

3- Aktif dönem HSP'li hastalarda IgA ve IgE, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuç, HSP'nin etyopatogenezinde IgA'nın ve allerjik olayların rolünü gösterdi.

4- HSP'de oksidatif stres değerlendirildiğinde; HSP'li hastalarda aktif dönemde TAK düzeyi sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanırken; MDA yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Remisyon döneminde ise TAK düzeyi önemli derecede artarken MDA azaldı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar ile HSP'nin etyopatogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığı gösterildi.

5- Aktif dönem HSP'li hastalarda MDA ve TAK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, remisyon döneminde pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulundu.

6- Organ tutulumuna göre oksidatif stres değerlendirildiğinde; HSP'li hastalarda hem aktif dönem hem de remisyon döneminde eklem, gastrointestinal

sistem ve renal tutulumu olan hastalar ile olmayan hastaların MDA ve TAK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

7- HSP'de eritrosit deformabilitesi değerlendirildiğinde; aktif dönemdeki HSP'li çocuklarda eritrosit deformabilitesinin 0.3 Pa kayma kuvveti dışındaki tüm kayma kuvvetlerinde sağlıklı çocuklara göre azaldığı ve 0.53 Pa kayma kuvveti dışındaki tüm kayma kuvvetlerinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon döneminde ise aktif döneme göre eritrosit deformabilitesinin 0.53-9.49 Pa arasındaki 6 farklı kayma kuvvetinde anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p<0.05$ ). İlk defa bu çalışma ile HSP'de eritrosit deformabilitesinin azaldığı gösterildi.

8- Organ tutulumuna göre eritrosit deformabilitesi değerlendirildiğinde; GİS veya renal tutulumu olan hastalarda tutulum olmayan hastalara göre 4 farklı kayma kuvvetinde eritrosit deformabilitesinin anlamlı olarak azaldığı bulunurken ( $p<0.05$ ), hem GİS hem de renal tutulumun birlikte olduğu hastalarda 6 farklı kayma kuvvetinde düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar; eritrosit deformabilitesinin, GİS veya renal tutulumların önceden belirlenmesinde kullanılacak yeni ve somut bir risk faktörü olabileceğini gösterdi.

9- Çalışma ve kontrol grubu arasında eritrosit agregasyon ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik bulunamadı ( $p>0.05$ ).



**ÖZET**

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI'NDA ARTAN OKSİDATİF  
STRESİN ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİNE VE  
AGREGASYONUNA ETKİSİ**

**Dr. Nusret PARLAZ**

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. En önemli morbidite ve mortalite nedeni; erken dönemde ağır gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, geç dönemde ise renal tutulumdur. HSP'de spesifik bir patogenez tanımlanmamıştır ancak IgA'nın önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda; hastalığın patogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu çalışma; HSP'de oksidatif stresi, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu değerlendirmek; eritrosit deformabilitesinin organ tutulumu ile ilişkisini inceleyip özellikle GİS ve böbrek tutulumu için bir risk faktörü olup olamayacağını araştırmak amacıyla yapıldı. Bu amaçla 21 HSP'li hasta ile 21 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. HSP'li hastalar aktif dönemde ve remisyon döneminde değerlendirildi. Aktif dönemde organ tutulumunun varlığına göre hastalar ikişer subgruba ayrıldı. Oksidatif stresi araştırmak için plazma total antioksidan kapasite (TAK) ve malondialdehit (MDA) düzeylerine bakıldı. Eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu lazer ışınli optik hücre analizörü ile ölçüldü ve deformabilite 0.3-30 Pa kayma kuvvetleri arasında değerlendirildi.

Aktif dönem HSP'li hastalarda TAK  $1.285\pm 0.36$  Trolox Eq./l saptanırken, remisyon döneminde  $1.567\pm 0.45$  ve kontrol grubunda  $1.684\pm 0.45$  mmol Trolox Eq./l bulundu. Aktif dönem HSP'li hastalarda MDA  $9.3\pm 3.6$ , remisyon döneminde  $3.6\pm 1.9$  ve kontrol grubunda  $5.8\pm 2.4$  nmol/L olarak saptandı. HSP'li hastalarda aktif dönemde TAK düzeyi remisyon ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanırken ( $p<0.05$ ), MDA düzeyi yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bu bulgular HSP'de oksidatif stresin arttığını gösterdi. HSP'li hastalarda aktif dönemde elongasyon indeksinin (Eİ) sağlıklı çocuklara göre 0.3 Pa kayma kuvveti dışında

azaldığı ve 0.53 Pa kayma kuvveti dışındaki tüm kayma kuvvetlerinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Remisyon döneminde de tüm kayma kuvvetlerinde Eİ'lerin arttığı ve 0.53-9.49 Pa kayma kuvvetleri arasındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). GİS veya renal tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre 4, GİS ve renal tutulumun birlikte görüldüğü hastalarda 6 farklı kayma kuvvetinde eritrosit deformabilitesinin anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $p<0.05$ ). Eritrosit agregasyonunda ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İlk defa bu çalışma ile HSP'de eritrosit deformabilitesinin azaldığı gösterildi ve eritrosit deformabilitesinin GİS ve renal tutulum için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

**SUMMARY**

**THE EFFECT OF INCREASED OXIDATIVE STRESS ON  
ERYTHROCYTE DEFORMABILITY AND AGGREGATION IN  
HENOCH SHONLEIN PURPURA**

**Dr. Nusret PARLAZ**

Henoch Shönlein Purpura (HSP) is the most common vasculitis in childhood. The main morbidity and mortality reasons are gastrointestinal system (GIS) involvement in early phase and renal involvement in late phase. No specific pathogenesis is described in HSP but IgA is known to have an important role. In studies, it is also shown that oxidative stress plays a role in the pathogenesis.

The aim of this study was to evaluate the oxidative stress, erythrocyte deformability and aggregation in HSP; to examine the relationship between erythrocyte deformability and organ involvement, particularly whether erythrocyte deformability is a risk factor for GIS and renal involvement. For this aim, 21 HSP patients and 21 healthy children were recruited to the study. Patients were later divided into two subgroups according to organ involvement in active phase. Plasma total antioxidant status (TAS) and malondialdehyde (MDA) levels were assessed to study oxidative stress. Erythrocyte deformability and aggregation was measured by Laser-Assisted Optical Rotational Cell Analyzer and deformability was evaluated 0.3-30 Pa shear stress range.

In active phase HSP patients TAS was found as  $1.285 \pm 0.36$  Trolox Eq./l, this value was  $1.567 \pm 0.45$  Trolox Eq./l in remission phase and  $1.684 \pm 0.45$  mmol Trolox Eq./l in the control group. MDA values were found  $9.3 \pm 3.6$  nmol/L in active phase patients,  $3.6 \pm 1.9$  in remission phase and  $5.8 \pm 2.4$  nmol/L in control group. TAS levels in active phase HSP patients were significantly lower compared with remission and control groups ( $p < 0.05$ ), MDA levels were significantly higher ( $p < 0.05$ ). These findings suggest that oxidative stress is increased in HSP. It was observed that the elongation index (EI) in active HSP patients were decreased over 0.3 Pa shear stress compared with healthy children and the differences of all the out of the 0.53 Pa shear

stress were statistically significant ( $p < 0.05$ ). In the remission phase it was found that EI's in all the shear stresses were increased and the increases between 0.53-9.49 Pa shear stress were statistically significant ( $p < 0.05$ ). Erythrocyte deformability was significantly decreased at 4 different shear stress in patients with GIS or renal involvement compared with patients without involvement; and it was decreased at 6 different shear stress at patients with both GIS and renal involvement ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of erythrocyte aggregation ( $p < 0.05$ ).

This was the first study to show that erythrocyte deformability was decreased in HSP and erythrocyte deformability may be a risk factor for GIS and renal involvement.

## KAYNAKLAR

1. EJ Tizard. Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 1999;80: 380-383.
2. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 826-828.
3. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. Katkı Pediatri Dergisi 1995;2: 165-174.
4. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası. Türk Pediatri Arşivi 2002;3: 122-129.
5. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999;78: 395-409.
6. Özçakar B, Fitöz S, Yalçinkaya F. Henoch Schönlein purpura. Klinik Gelişim dergisi 2006;19: 52-55.
7. Buyan N, Erbaş D, Akkök N, Oz E, Biberoglu G, Hasanoğlu E. Role of free oxygen radicals and prostanoids in the pathogenesis of Henoch-Schönlein Purpura. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1998;59: 181-184.
8. Demircin G, Oner A, Unver Y, Bülbül M, Erdoğan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with Henoch Schönlein purpura. Acta Paediatr 1998;87: 848-852.
9. Erdoğan O, Oner A, Aydın A, Işimer A, Demircin G, Bülbül M. Effect of vitamin E treatment on the oxidative damage occurring in Henoch-Schönlein purpura. Acta Paediatr 2003;92: 546-550.
10. Ece A, Kelekçi S, Kocamaz H, Hekimoğlu A, Balık H, Yolbaş I, et al. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and total antioxidant status in children with Henoch Schönlein purpura. Clin Rheumatol 2008;27: 163-169.
11. Kuypers FA. Red cell membrane damage. J Heart Valve Dis 1998;7: 387-395.
12. Sivilotti ML. Oxidant stress and haemolysis of the human erythrocyte. Toxicol Rev 2004;23: 169-188.
13. Başkurt OK, Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. Sem Throm Hemostas 2003;29: 435-450.
14. Brown CD, Ghali HS, Zhao Z, Thomas LL, Friedman EA. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. Kidney Int 2005;67: 295-300.

15. Cicco G, Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21: 169-177
16. Yapışlar H, Aydoğan S, Aşçıoğlu Ö. Behçet hastalığında artan oksidatif stresin eritrosit deformabilitesi üzerine olan etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;28: 197-204.
17. Heberden W. *Commentarii di morborum historia et curatione*. London: Payne; 1801.
18. Schonlein JL. *Allgemeine und Specielle Patologie und Therapie* (3<sup>rd</sup> edition). Würzburg: Etlinger, 1832.
19. Henoch E. *Berliner Klinische Wochenschrift*.1868;5: 517.
20. Henoch E. *Vorlesungen uber Kinderkrankheiten*. Berlin: Hirschwald, 1895.
21. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13: 35–40.
22. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch Schönlein purpura, Kawasaki disease and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360: 1197-1202.
23. Al-Sheyyab M, Batiha A, El-Shanti H, Daoud A. Henoch-Schonlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study. *Ann Trop Paediatr* 1999;19: 253-255.
24. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 366-370.
25. Trapani S, Micheli A, Grisolia F. 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: 143-153.
26. Lefrere JJ, Courouce AM, Soulier JP, Cordier MP, Guesne Girault MC, Polonovski C, et al. Henoch-Schönlein purpura and human parvovirus infection. *Pediatrics* 1986;78: 183-184.
27. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001;80: 279-290.

28. Sharan G, Anand RK, Sinha KP. Schönlein-Henoch syndrome after insect bite. *Br Med J* 1966;1: 656.
29. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brick R. Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr* 2003;143: 658-661.
30. Soyulu A, Kavukçu S. Henoch-Schönlein Purpura in childhood: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *SSK Tepecik Hast Derg* 2004;14: 71-81.
31. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1997;11: 477-480.
32. Avşargil DE. Sistemik Vaskülitler. *Klinik Romatoloji* 1999;3: 371-381.
33. Jin DK, Kohsaka T, Jun A, Kobayashi N. Complement 4 gene deletion in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Child Nephrol Urol* 1992;12: 208-211.
34. Wyatt RJ, Rivas ML, Schena FP, Bin JA, Julian BA. Regional variation in C4 phenotype in patients with IgA nephropathy. *J Pediatr* 1990;116: 72-77.
35. Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complement 4 locus II gene deletion and DQA1\*0301 gene: genetic risk factors for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* 1996;73: 390-395.
36. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Coppo R, Cornaglia M, Guarrera S, et al. Immunogenetics of Henoch-Schoenlein disease. *Eur J Immunogenet* 1997;24: 323-333.
37. Yoshioka T, Xu YX, Yoshida H, Shiraga H, Muraki T, Ito K. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Arch Dis Child* 1998;79: 394-399.
38. Amoli MM, Matthey DL, Calvino MC, Garcia-Pourra C, Thomson W, Hajeer AH, et al. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28: 1014-1018.
39. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, et al. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997;26: 456-460.

40. Muslu A, Islek I, Gok F, Aliyazicioglu Y, Dagdemir A, Dundaroz R, et al. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2002;17: 920-925.
41. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28: 2269-2273.
42. Onat T. Henoch-Schönlein Vaskülitü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul: Eksen Yayınları, 1996: 987-989.
43. Haycock GB. The nephritis of Henöch Shönlein Purpura. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, editors. *Oxford Textbook of nephrology* (2<sup>nd</sup> edition) Oxford: Oxford university press, 1998: 858-877.
44. Glaiser CM, Siegel MJ, McAlisker WH, Shackelford GD. Henoch-Schonlein Syndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol* 1981;136: 1081-1085.
45. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69: 87-89.
46. Cheung KM, Mok F, Lam P, Chan KH. Pancreatitis associated with Henoch-Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2001;37: 311–313.
47. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnararatchakit K, Chunharas A, Phuapradit P. Henoch-Schonlein purpura: clinical manifestations and long-term outcomes in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2002;85: 1213-1218.
48. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972;41: 241-258.
49. Romero Perez P, Amat Cecilia M, Rafie Mazkletti W, Merenciano Cortina FJ. Acute scrotal hematoma in Schoenlein-Henoch purpura. Infrequent urologic manifestation. *Actas Urol Esp* 1997;21: 489-493.
50. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch-Schöenlein purpura. *Pediatrics* 1992;89: 1177-1181.
51. Muqit MM, Gallagher MJ, Gavin M, Roberts F, Jardine AG. Henoch-Schonlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89: 1221-1222.



52. Landron C, Paccalin M, Chameau AM, Bonnefoy M, Roblot P, Becq-Giraudon B. Adrenal Haematoma in Henoch-Shönlein Purpura. *Rheumatology* 2001;40: 717.
53. Conolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in HSP. *Clin radiol* 1994;49: 320-323.
54. Huang LH, Yeung CY, Shyur SD, Lee HC, Huang FY, Wang NL. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura by sonography and radionuclear scanning in a child presenting with bilateral acute scrotum. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37: 192-195.
55. Eun SH, Kim SJ, Cho DS, Chung GH, Lee DY, Hwang PH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int* 2003;45: 484-487.
56. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1114-1121.
57. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 936-941.
58. Külçü UN, Değirmenci S, Arman D, Güven F, Say A. Bir Olgu Nedeniyle Akut İnfantil Hemorajik Ödem. *Çocuk Enf Derg* 2007;1: 33-35.
59. Ince E, Mumcu Y, Suskan E, Yalçinkaya F, Tümer N, Cin S. Infantile acute hemorrhagic edema: a variant of leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol* 1995;12: 224-227.
60. Gedalia A. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6: 195-202.
61. Chan KH, Tang WY, Lo KK. Bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Dermatology* 2007;24: 325-326.
62. Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series. *Arch Dis Child* 2005;90: 985-986.
63. Fukui H, Kamitsuji H, Nagao T, Yamada K, Akatsuka J, Inagaki M, et al. Clinical evaluation of a pasteurized factor XIII concentrate administration in Henoch-Schönlein purpura. Japanese Pediatric Group. *Thromb Res* 1989;56: 667-675.

64. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151: 140-144.
65. Saulsbury F. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1993;7: 69-71.
66. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein Purpura. *BMC Med* 2004;2: 7.
67. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149: 241-247.
68. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995;9: 6-10.
69. Huang DC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Cyclosporin A therapy for steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36: 61-64.
70. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2005;20: 1087-1092.
71. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 427-433.
72. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation* 1994;58: 1179-1186.
73. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 64-70.
74. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1992;339: 280-282.
75. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi.YYU Vet. Fak. Derg 2004;15: 91-96.

76. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayınları, 1995.
77. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49: 481-493.
78. Henry LEA, Hallıwell B, Hall DO. The superoxide dismutase activity of various photosynthetic organisms measured by a new and rapid assay technique. *Febs Letters* 1976;66: 2.
79. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem* 1987;22: 111-180.
80. Hallıwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc Nutr Soc.* 1987;461: 13-26.
81. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeneyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11: 336-341.
82. Cross CE, Hallıwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107: 526-545.
83. Hallıwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991;91: 14-21.
84. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41: 1819-1828.
85. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90: 7915-7922.
86. Hallıwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280: 1-8.
87. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997;3: 92-95.
88. Başkurt OK, Meiselman HJ. Analyzing shear stress–elongation index curves: comparison of two approaches to simplify data presentation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;31: 23-30.
89. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Ann Rev Physiol* 1987;49: 177-192.
90. Mohandas N, Phillips WM, Bessis M. Red blood cell deformability and hemolytic anemias. *Semin Hematol* 1979;162: 95-114.

91. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology (11th edition). Philadelphia: WB Saunders, 2005.
92. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993;30: 171-192.
93. William F. Review of Medical Physiology (22nd edition). New York: McGraw-Hill, 2005.
94. Başkurt OK. Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk J Med Sci* 2003;33: 347-355.
95. Stoltz JF, Donner M. Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clin Hemorheol* 1987;7: 15-23.
96. Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology (11th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
97. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
98. Asakawa T, Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids* 1980;15: 137-141.
99. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37: 277-285.
100. Kim S. A study of Non-Newtonian viscosity and yield stress of blood in a scanning capillary-tube rheometer. Philadelphia: Drexel University, 2002.
101. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. Laser assisted optical rotational cell analyzer (LORCA): a new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 1994;14: 605-618.
102. Hardeman MR, Dobbe JG, Ince C. The Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25: 1-11.
103. Erol N, Aysu T, Erzik C, Yavrucu S. Retrospective Evaluation of Henoch Schönlein Cases. *Marmara Medical Journal* 2001;14: 101-106.
104. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28: 625-654.

105. Cakır M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2006;26: 59-65
106. Garcia-Porrua C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32: 149-156.
107. Sticca M, Barca S, Spallino L, Livio L, Longhi R. Schönlein-Henoch syndrome: clinical-epidemiological analysis of 98 cases. *Pediatr Med Chir* 1999;21: 9-12.
108. Kendirli T, Yalcinkaya F, Ileri M, Ozcakar ZB, Ekim E. Henoch Schonlein purpura in Turkish children. *Journal of Ankara Medical School* 2004;26: 7-11.
109. Martino F, Agolini D, Tsalikova E, Bederti O, Principessa L, Martino E, et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr* 2002;141: 145.
110. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 1979;2: 1100.
111. Ackroyd JF. Allergic purpura, including purpura due to foods, drugs and infections. *Am J Med* 1953;145: 605-632.
112. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, Grossman D, Nagy J, Quacoe M, et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8: 169-171.
113. Miguel A, Linares M, Perez A, Moll R, Sanchis J, Escobedo JM, et al. Evidence of increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure patients. *Nephron* 1988;50: 64-65.
114. Mercuri F, Quagliaro L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000;2: 589-600.
115. Shibata N, Kobayashi M. The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Brain Nerve*. 2008;60: 157-170.
116. Zinchuk VV. Erythrocyte deformability: physiological aspects. *Usp Fiziol Nauk* 2001;32: 66-78.
117. Yerer MB, Yapislar H, Aydogan S, Yalcin O, Baskurt O. Lipid peroxidation and deformability of red blood cells in experimental sepsis in rats: The protective effects of melatonin. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30: 77-82.

118. Aydogan S, Yapıslar H, Artıs S, Aydogan B. Impaired erythrocytes deformability in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress: protective effect of L-carnosine. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39: 93-98.
119. Dikmenoğlu N, Ciftçi B, İleri E, Güven SF, Seringeç N, Aksoy Y, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006;7: 255-261.
120. Zachee P, Ferrant A, Daelemans R, Coolen L, Goossens W, Lins RL, et al. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed patients before and during erythropoietin treatment. *Nephron* 1993;65: 288-293.
121. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53: 1755-1759.
122. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005;20: 1269-1272.