

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

HENOCH SHÖNLEİN PURPURALI (IgA Vaskülit) HASTALARDA
ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ OTOANTİKORUNUN
BÖBREK TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SULTAN ASLINUR HAZAN

DANIŞMAN
PROF. DR. SELÇUK YÜKSEL

DENİZLİ – 2022

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

HENOCH SHONLEIN PURPURALI (IgA Vaskülit) HASTALARDA
ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ OTOANTİKORUNUN
BÖBREK TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SULTAN ASLINUR HAZAN

DANIŞMAN
PROF. DR. SELÇUK YÜKSEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 17/03/2021 tarih ve 2021TIPF004 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde sonsuz bilgisiyle yolumu aydınlatan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her koşulda desteğini hissettiğim, hekimliği, karakteri ve sıcaklığıyla benim için örnek temsil eden değerli tez danışmanım Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL'e,

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımları nedeniyle Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı bölüm Doç. Dr. Esin AVCI, çalışmamın istatistiği konusunda yardımını esirgemeyen Hande ŞENOL'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, eğitimimde emeklerini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarım Prof. Dr. Hacer ERGİN'e, Prof. Dr. Özmert MA Özdemir'e, Prof. Dr. Ahmet ERGİN'e, Doç. Dr. Bayram Özhan'a, Doç. Dr. Olcay GÜNGÖR'e, Doç. Dr. Ebru Arık YILMAZ'a, Doç. Dr. Selda Ayça ALTINCIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Selin YAKARIŞIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Dicle ŞENER OKUR'a, Doç. Dr. İlknur GİRİŞGEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Münevver YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Gürbüz AKÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Tülay BECERİR, Dr. Öğr. Üyesi Beste KIPÇAK YÜZBAŞI'ya tüm asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, her vazgeçtiğimde yüreklendiren, tüm desteğini veren güzel annem, canım kardeşim, kıymetli babacığım ve hayat yoluma yoldaş olan can eşim Fatih'e

Yeryüzündeki en kıymetli varlığım biricik oğluma

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR... ..	VII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
HENOCH SHONLEIN PURPURASI.....	4
TANIM-TARİHÇE	4
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETYOLOJİ	5
PATOGENEZ	6
GENETİK.....	9
KLİNİK BULGULAR	11
Cilt Tutulumu.....	11
Eklem Tutulumu.....	14
GİS Tutulumu.....	15
Böbrek Tutulumu... ..	15
Diğer Organ Tutulumları	19
Laboratuvar Bulguları	20
Tanı.....	20
Tedavi.....	23
Prognoz.....	25

ERİTROPOETİN HORMONU, ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ, ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ OTOANTİKORU	27
ERİTROPOETİN HORMONU... ..	27
Farmakoloji.....	27
Eritrosit üretimi.....	27
Etki mekanizması.....	28
Sentezinin düzenlenmesi.....	29
Eritropoetinin Nöroprotektif Etkileri	30
Antiapoptotik etki	30
Antioksidatif etki	30
Anjiogenik etki	31
Nörotrofik etki	31
Nörojenik etki	31
Antiinflamatuvar etki.....	32
Renal Protektif etki	32
EPO RESEPTÖRÜ... ..	32
EPOR OTOANTİKORU	32
GEREÇ VE YÖNTEM	33
Hasta Seçimi	33
EPOR Otoantikör Tespiti	34
İstatiksel Analiz.....	35
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştüren enzim

ACEİ: Anjiotensin dönüştüren enzim inhibitörü

ANCA:Anti nötrofilik stoplazmik antikor

ARB: Anjiotensin reseptör bloker

ASGP-R:Asialoglikoprotein reseptörü

BFU-E:Uyarılmış stimulan faktör

C1q: Kompleman 1q

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

CFU-E:Koloni stimulan faktör

CRP: C-reaktif Protein

CsA: Siklosporin

Da:Dalton

DIF:Direkt immün floresan

Endo: Endotelyal hücre çekirdeği

EPO:Eritropoetin

EPOr: Eritropoetin Reseptörü

FMF:Ailevi akdeniz ateşi

GAINAC:N asetil galaktozamin

Gal:Galaktoz

GBM: Glomeruler Bazal Membran

GCS: Glukokortikoid

Gd-IgA1:Galaktoz eksik IgA1

GIS:Gastrointestinal sistem

HLA: İnsan lökosit antijen

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

HSPN: Henoch-Schönlein Purpurası Nefriti

IgA: İmmunglobulin A

IgAN: İmmunglobulin A Nefropatisi

IgAV: İmmunglobulin A Vaskülit

IgAVN: İmmunglobulin A Vaskülit Nefriti

IL-1:İnterlökin 1

IL-4: İnterlökin 4

IL-6:İnterlökin 6

IL-8:İnterlökin 8

ISKDC: International Study of Kidney Disease in Children

IVIG:İntravenöz immunglobulin

JAK-2:Janus kinaz 2

KDIGO:Böbrek hastalıkları küresel sonuçları iyileştirme vakfı

MAPK:Mitojen aktive protein kinaz

MMF:Mikofenalat Mofetil

NeuNAC:N asetilnöraminik asit

NFkB:Nükleer faktör kappa B

NO:Nitrik Oksit

NSAI: Non-steroid anti inflamatuvar

NSAİİ: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç

PIK3: Fosfotidilinosital kinaz 3

PTX3:Pentraxin 3

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

STAT:Sinyal düzenleyici ve transkripsiyon aktive edici

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör

US:Ultrason

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VEGF:Vasküler endotelyal growth faktör

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 :HSP etyolojisinde rol alan faktörler	6
Tablo 2 : HSP etyolojisinde rol alan genler	10
Tablo 3 : Meadow sınıflandırması	16
Tablo 4 :HSPN için Olası Risk Faktörleri	16
Tablo 5 :Böbrek biyopsi endikasyonları	18
Tablo 6 : ISKDC'ye göre HSPN'nde histopatolojik sınıflama.....	19
Tablo 7 : HSP Tanı Kriterleri	21
Tablo 8 : EPO Üretim Yerleri.....	29
Tablo 9 : HSP Hastalarının Klinik Özellikler ve Demografik Tanıları	37
Tablo 10 : Laboratuvar Veri Sonuçları	39
Tablo 11 : HSPN olan hastaların detaylı böbrek biyopsi sonuçları	41
Tablo 12 : EPOr Otoantikoru Sonuçları	45
Tablo 13 : EPOr Otoantikoru Sonuçları	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Glikolize IgA1	6
Şekil 2 :HSP glomerulonefriti Patogenezi.....	8
Şekil 3 : HSP Tipik cilt Bulguları	12
Şekil 4:Lokal skalp ödemi sonrasında gelişen purpura	12
Şekil 5:Lökositoklastik vaskülitin tipik kapiller ve venüller yapılarıdaki tip 3 immün reaksiyonu	13
Şekil 6:İmmünfloresan mikroskopta mezeniyal IgA depozitleri.....	14
Şekil 7: HSP nin Tipik artrit bulgusu	14
Şekil 8:İşık mikroskobunda normal glomerul	17
Şekil 9:İşık mikroskobunda IgA nefropatisi	17
Şekil 10:Elektron mikroskobunda IgA nefropatisi.....	18
Şekil 11: Target Sign görüntüsü	22
Şekil 12: Eritropoetin Reseptörü Yapısı.....	28
Şekil 13: JAK-STAT Yolu.....	29

ÖZET

HENOCH SHONLEIN PURPURALI (IgA Vaskülit) HASTALARDA ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ OTOANTİKORUNUN BÖBREK TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sultan Aslınur HAZAN

Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobulin A vaskülit) çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitir. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde küçük damarlarda immünglobulin A (IgA) içeren immün kompleks birikimi ile karakterizedir. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) hastalarının %20-60'sinde hastalık başlangıcından 4-6 hafta sonra nefrit görülür. Multisistemik tutulumla seyreden bir hastalıktır. Gastrointestinal (GİS), cilt gibi diğer sistem tutulumları sekelsiz iyileşirken böbrek tutulumu sekelli ya da sekelsiz iyileşir. Bu yüzden HSP prognozu çoğunlukla böbrek tutulumuyla ilişkilidir. Hastalığın patogenezi galaktoz eksik IgA1 (Gd-IgA1) oluşumu, oluşan Gd-IgA1 moleküllerinin IgG molekülleri ile immünkompleks oluşturması ve bu yeni yapının patolojik yapısından dolayı kandan uzaklaştırılamaması oluşturmaktadır. Bu patolojik immünkompleks yapı bulunduğu dokudan temizlenemez ve doku inflamasyonunu tetikler.

Eritropoetin (EPO) hormonu peritübüler fibroblastta üretilir. Dört karbonhidrat zincirinden oluşur. Yüz altmış beş aminoasitli glikoprotein yapıdadır. Anti-apoptotik, sitoprotektif böbreğe anti-inflamatuar etkilidir. Oksidatif stresi ve apoptozunu engeller. Bu yüzden böbrek koruyucu etkiye sahiptir. EPO reseptörü (EPOr) otoantikoru 1973 yılında sistemik lupus eritematozus (SLE) ile anemi ilişkisini araştırırken bulunmuştur. EPOr otoantikor varlığında EPO hormonu reseptöre bağlanamaz, EPO etkisi azalır, EPO hormonunun böbrek koruyucu etkisi ortadan kalkmış olur.

Önceki yapılan araştırmalarda EPOr otoantikoru ile HSP ve HSP nefriti (HSPN) ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda HSP hastalarında EPOr otoantikor pozitifliği ve renal tutulumuna etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasından HSP tanısı ile tedavi edilen ve izlenen 65 hasta ile 30 sağlıklı çocuk, toplam 95 çocuk alındı. Hastaların serum örnekleri ve idrar örnekleri toplandı ve daha önceden belirlenmiş olan EPOr otoantikor

pozitifliği bakıldı. Çalışma sonunda EPOr otoantikör pozitifiği, HSP tanılı hastalarda ve kontrol grubunda, başlangıçta böbrek tutulumu ile başvuran hastalarda, böbrek tutulumu olmayıp izlemde böbrek tutulumu gelişen ve HSPN tanısı alanlarla hiç böbrek tutulumu olmayan HSP hastalarında, GİS tutulumu olan ve olmayan HSP tanılı hastalarda ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı titrede pozitif olduğu görüldü (p<0,05). Ayrıca hastaların klinikopatolojik özellikleri ve EPOr otoantikör pozitifiği karşılaştırıldı. HSP hastalarının ve böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaları karşılaştığında EPOr otoantikör pozitifiği HSP grubunda HSPN grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde daha yüksek titrede pozitif saptandı.(p<0,05)

Sonuç olarak EPOr otoantikör pozitifiği, HSP hastalarında nefritin erken tanısında yol gösterici olabilir. Hastalık başlangıcında EPOr otoantikoru değerlendirildiğinde patogenezdaki farklılıkların ortaya çıkmasını sağlayabilir. HSP ve EPOr otoantikör ile ileride yapılacak çok merkezli ve daha fazla olgu sayısı içeren çalışmalar ile EPOr otoantikoru HSP ve HSPN patagonezindeki yeri daha da iyi anlaşılabilir.

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura (Immunoglobulin A vasculitis) is the most common systemic vasculitis in childhood. When evaluated histopathologically, it is characterized by the accumulation of immune complex containing immunoglobulin A (IgA) in small vessels. Nephritis occurs in 20-60% of patients with Henoch-Schönlein purpura (HSP) 4-6 weeks after disease onset. It is a disease with multisystemic involvement. While other system involvements such as gastrointestinal (GIS), skin heal without sequelae, renal involvement heals with or without sequelae. Therefore, the prognosis of HSP is mostly associated with renal involvement. The pathogenesis of the disease is the formation of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1), the immunocomplex of the formed Gd-IgA1 molecules with IgG molecules, and the inability to remove this new structure from the blood due to its pathological structure. This pathological immune complex structure cannot be cleared from the tissue and triggers tissue inflammation.

The hormone erythropoietin (EPO) is produced in the peritubular fibroblast. It consists of four carbohydrate chains. It is a glycoprotein with one hundred and sixty-five amino acids. Anti-apoptotic, cytoprotective, anti-inflammatory effect on the kidney. Inhibits oxidative stress and apoptosis. Therefore, it has a kidney protective effect. EPO receptor (EPOr) autoantibody was found in 1973 while investigating the relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and anemia. In the presence of EPOr autoantibody, EPO hormone cannot bind to the receptor, the effect of EPO decreases, and the kidney protective effect of EPO hormone disappears.

In previous studies, there is no study investigating the relationship between EPOr autoantibody and HSP and HSP nephritis (HSPN). In our study, we aimed to investigate EPOr autoantibody positivity and its effect on renal involvement in HSP patients.

A total of 95 children, 65 patients and 30 healthy children, who were treated and followed up with the diagnosis of HSP between December 2020 and December 2021 were included in the study. Serum samples and urine samples of the patients were collected and the previously determined EPOr autoantibody positivity was checked. At the end of the study, EPOr autoantibody positivity was statistically found separately in patients with HSP and in

the control group, in patients who presented with renal involvement at the beginning, in HSP patients with and without GIS involvement, in patients with renal involvement who did not have kidney involvement and who developed kidney involvement in the follow-up, and in those with HSPN and no kidney involvement. analyzed. When the patient and control groups were compared, it was observed that the patient group had a statistically significant titer compared to the control group ($p < 0.05$). In addition, clinicopathological features of the patients and EPOr autoantibody positivity were compared. When HSP patients and patients with or without kidney involvement were compared, EPOr autoantibody positivity was found to be statistically significantly higher in the HSP group than in the HSPN group. ($p < 0.05$)

In conclusion, EPOr autoantibody positivity may guide the early diagnosis of nephritis in HSP patients. When the EPOr autoantibody is evaluated at the beginning of the disease, it can reveal the differences in the pathogenesis. The role of EPOr autoantibodies in the pathogenesis of HSP and HSPN can be better understood with future multicenter studies with larger numbers of patients with HSP and EPOr autoantibody.

GİRİŞ

Henoch shönlein purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitik hastalığıdır. Tüm vaskülitler içinde görülme sıklığı % 81'dir.¹ Küçük damarlarda IgA1 baskın immün birikimler ile karakterizedir.² Sonbahar ve kış aylarında görülme sıklığı artar.³

İnsidansı %10-20/100000 olarak bildirilmektedir. Erkek çocuklarda görülme sıklığı daha fazladır.¹ Tanı yaşı sıklıkla 10 yaş altındadır.⁵ Etiyolojide; İdiopatik %47, solunum yolu enfeksiyonları %42, gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları %5, diğer enfeksiyonlar %4, aşılardan ve kene ısırıkları %2 olarak karşımıza çıkar.⁶ HSP hastalığının en önemli karakteristik klinik bulgusu alt ekstremitelerde non- trombositopenik purpura'dır. GİS tutulum oranı %50-75, artrit, artralji görülme sıklığı %60-70, renal tutulum oranı %20-60, skrotal tutulum oranı %20 iken sinir sistemi, akciğerler ve gözler ise nadiren tutulan sistemlerdir.⁴ HSP hastalarının cilt lezyonları başlangıçta eritematöz, maküler, ürtikeryal lezyonlar olurken zamanla purpura ve peteşiye dönüşür. Döküntüler alt ekstremitelerde hemen hemen simetrik dağılır. Eklem tutulumu ise daha çok alt ekstremitelerde, oligoartiküler tutulum şeklinde olur. Nadiren üst ekstremitelerde tutulur. GİS tutulduğunda bulantı, kusma, karın ağrısı, geçici parolitik ileus bulguları tipiktir. Nadiren GİS kanama olur ve GİS kanama olması mukozal hasarlanmaya işaret eder. Renal tutulum oranı %20-60'dır.⁴ Böbrek tutulumlarının %85'i ilk 4 haftada, %91'i ilk 6 haftada, %97'si ilk 6 ayda tutulur.⁷ Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranı %1-7 olarak bilinir.⁵ Böbrek tutulumu dışı tutulumlar sekelsiz iyileşirken böbrek tutulumu sekelli ya da sekelsiz iyileşir. Bu yüzden böbrek tutulumu ile ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir.⁸⁻¹⁰

Böbrek tutulumuyla ilgili farklı risk faktörleri öngörülmüştür. İleri yaş, erkek cinsiyet, tekrarlayan purpura, şiddetli karın ağrısı, santral sinir sistemi tutulumu, obezite, şiddetli cilt tutulumu, anjiödem, skrotal tutulum olması klinik risk faktörlerindedir. Düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kompleman 3 düşüklüğü, yüksek anti-streptolizin O (ASO) değeri, koagülasyon faktör XIII seviyesinin azalması, cilt biyopsisinde C3 birikimi, cilt biyopsisinde IgM depolanması, serum pentraxin 3 seviyesinin yüksek olması da laboratuvarla ilgili risk faktörlerindedir.¹¹

Eritropoetin (EPO) hormonu peritübüler fibroblastta üretilir. Dört karbonhidrat zincirinden oluşur. Yüz altmış beş aminoasitli glikoprotein yapıdadır. Anti-apoptotik, sitoprotektif ve böbreğe anti-inflamatuar etkilidir. Oksidatif stresi ve apoptozunu engeller. Bu yüzden böbrek koruyucu etkiye sahiptir.¹²

EPO reseptörü (EPOr) otoantikoruna 1973'de sistemik lupus eritematozus (SLE) ile anemi ilişkisini araştırırken bulunmuştur.¹³ EPOr otoantikor varlığında EPO hormonu reseptöre bağlanamaz, EPO etkisi azalır, EPO hormonunun böbrek koruyucu etkisi ortadan kalkmış olur. Daha önce yapılan çalışmalarda Lupus nefritli, anti nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) vaskülitli nefritli, diyabetik nefropatili hastalarda EPOr otoantikoru bakılmış ve pozitif bulunan vakalarda hastalık seyri daha ağır olmuş ve böbrek tutulumu daha şiddetli seyretmiştir.¹³⁻¹⁵ Kısıtlı sayıda çalışmada böbreğe büyük oranda etkisi olan bazı hastalıklarda (SLE, ANCA vaskülitli, diyabetik nefropati) EPOr otoantikorumun hastalık seyrinde ortaya çıktığı ve renal prognozu belirlediği gösterilmiş olması ile çocukluk çağının sık görülen vaskülitli olan HSP'te de renal tutulum üzerine etkisi olabileceği hipotezini kurguladık. Böyle bir durumun kanıtı ileride HSP'ye bağlı renal tutulum patogenezine ve önleyici tedbir alınması ile ilgili bilgi sağlayabilir. Bu çalışmada amaç HSP'te EPOr antikorlarının hastalığıdaki değişimi, böbrek tutulumuna katkısı olup olmadığı, varsa böbrek açısından prognoza katkısı olup olmadığını ortaya koymaktır.

Hara ve arkadaşları sistemik lupus eritematozuslu hastalarda biyopsi ile doğrulanmış lupus nefriti olan hastaların kanlarında eritropoetin reseptör otoantikor pozitifliğine bakmış ve EPOr otoantikor pozitif saptanan hastaların böbrek tutulumlarının daha şiddetli seyrettiğini çalışmada kanıtlamıştır.¹³

Tran ve arkadaşlarının¹⁴ yaptığı ANCA vaskülitli hastalarda böbrek tutulumu olanlarda EPOr otoantikoru pozitifliğine bakmış ve EPOr pozitif olan hastaların böbrek fonksiyonlarının daha kötü seyirli olduğunu çalışmalarında kanıtlamıştır.

Hara ve arkadaşları¹⁵ tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kanıtlanmış diyabetik nefropatisi olan hastalarda EPOr otoantikor pozitifliğine bakmış böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulduğunu çalışmalarında göstermişlerdir.

Önceki çalışmalar EPOr pozitifliğini lupus nefritli, ANCA vaskülitli ve diyabetik nefropatili hastalıklarda böbrek tutulumu ile ilişkilendirmiştir. Ancak daha önce EPOr

otoantikör pozitifliğini Henoch Schonlein purpurası ile ve Henoch Schonlein purpurası nefriti ile ilişkilendiren bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada Henoch Schonlein purpuralı hastalarda eritropoetin reseptörü otoantikörü pozitifliğinin, renal tutuluma etkilerini değerlendirmeyi ve renal tutulumu erken dönemde öngörmeyi amaçladık. Eritropoetin reseptörü otoantikörü pozitifliği, tanı anında renal tutulum hakkında yol gösterici olabilir.

GENEL BİLGİLER

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI (İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ)

Tanım

Henoch–Schönlein purpurası (HSP), IgA baskın immün birikimle karakterize olan ve çocukluk çağında en sık görülen lökositoklastik vaskütidir.⁸ HSP alt ekstremitelerde palpabl purpura ile karakterizedir. Cilt tutulumu, eklem tutulumu, GİS tutulumu da yapabilir.^{16,17} Küçük damarların tutulumuyla seyretmesi nedeniyle palpabl purpura, artrit, artralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit tipik bulgularındandır.¹⁸

İmmunglobulin A Vaskülit, Lökositoklastik Vaskülit, Allerjik Vaskülit, Anafilaktoid Purpura, Allerjik Purpura, Purpura Romatika ve Peliosis Romatika olarak da bilinir.¹⁹

Tarihçe

İlk kez 1801 yılında İngiliz Doktor William Heberden, purpurik döküntü, eklem ve karın ağrısı bulguları olan iki vaka tanımlamıştır.⁸ Bin sekiz yüz otuz iki yılında Alman Doktor Johann Schönlein, artrit ve purpurik döküntünün birlikte bulunduğu dikkat çekmiş, bu durumun değişik bir artrit olduğunu belirterek “*Purpura Rheumatica, Peliosis Rheumatica, Purpura Rubra*” olarak adlandırmıştır.⁶ Bin sekiz yüz yetmiş dört yılında Edward Henoch, gastrointestinal tutulumu böbrek tutulumunu hastalık semptomları arasına eklemiştir.³ Böylece HSP tanımı iki Alman doktorun; Johann Schönlein ve öğrencisi Eduard Henoch'un isimlerinden oluşmuştur.

Purpura latince mor anlamına gelir. Purpura kelimesi yunanca *porphyra* kelimesinden ve yüzyıllardır tyrian mor boyası olarak kullanılan ve murex trunculus ile murex brandariz tarafından salgılanan mor boyasından köken alır.

HSP ile ilgili olarak 1895 ve 1914 yılları arasında Sir William Osler tarafından birçok çalışma yapılmış, hastalığın “anaflaksi” nedeniyle oluştuğu düşünülmüş ve ilk defa 1915 yılında da “anaflaktoid purpura“ olarak adlandırılmıştır. Ancak vaskülitin patogenezinin anafilaksi ile bağlantısı yoktur.²⁰

Gairdner, 1948 yılında 12 hastada HSP’yi ayrıntılı olarak tanımlamış klasik vaskülitik özelliklerini belirterek HSP patogenezinde β -hemolitik streptokok bakterilerin

rol alabileceğini söylemiştir.²¹

Bin dokuz yüz altmışlı yıllarda yapılan çalışmalarla IgA'nın HSP patogeneğinde önemli rol aldığı anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda renal mezengiumda ve ciltteki küçük damarların duvarında IgA birikimlerin olduğu, serum IgA düzeyinin arttığı ve dolaşımında IgA içeren immünkomplekslerin olduğu saptanmıştır.²²

Bin dokuz yüz doksan yılında "The American Collage of Rheumatology" (ACR) ve 2005 yılında EULAR/PReS (2005) tarafından HSP tanı kriterleri tanımlanmış, 2008 yılında European League against Rheumatism/The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından güncellenmiştir.¹⁸

Epidemiyoloji

HSP, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. HSP yıllık insidansı 13–20/100,000dir.^{23,24} HSP'nin ülkemizde görülen vaskülitler içinde sıklığı %81.6 dır.¹⁸ Hasta çocukların ortalama tanı yaşı 6 yaştır. Sıklıkla hastaların tanı aldığı yaş 10 yaş altındadır.²⁵ Son yapılan çalışmalarda kız ve erkek çocuk insidansı eşit saptanmıştır. Sonbahar ve kış ayları gibi soğuk geçen aylarda görülme sıklığı artar.²⁶ Hastalık tüm etnik kökenlerde görülmekle beraber özellikle Asya coğrafyasında daha yaygındır, siyah ırkta ise nadir görülmektedir.²⁶

Etiyoloji

HSP multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Patojenler, enfeksiyonlar, ilaçlar, çevresel maruziyetler, allerjenler etiyolojide yer alır.²⁷

HSP'nin kanıtlanmış en sık etiyolojisi üst solunum yolu enfeksiyonudur. Üst solunum enfeksiyonu etkenleri de en sık Streptococcus, staphylococcus ve parainfluenza şeklinde sıralanabilir.⁹ Vakaların çoğunda HSP öncesi geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü mevcuttur.²⁸

Bazı olgu bildirilerinde aşı sonrası HSP vakaları tanımlanmıştır.²⁹

Yapılan çalışmalarda HSP etyolojisinde ilaçların rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Ancak ilaçların eş zamanlı mevcut enfeksiyon tedavisinde kullanıldığı düşünülürse etiyolojide ilaçların rolü belirsizdir.²⁹

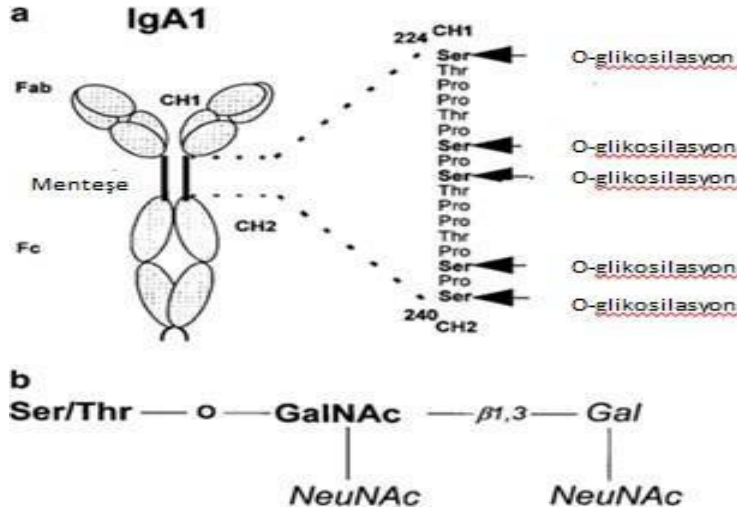
Söz konusu etkenler tablo 1 de detaylı olarak anlatılmıştır.

Tablo 1 :HSP etyolojisinde rol alan faktörler²⁸

Etiyoloji	Sıklık
İdiopatik	% 47
Solunum yolu enfeksiyonları	% 42
GİS enfeksiyonları	% 5
Diğer enfeksiyonlar	% 4
Aşılar ve kene ısırıkları	% 2

Patogenezi

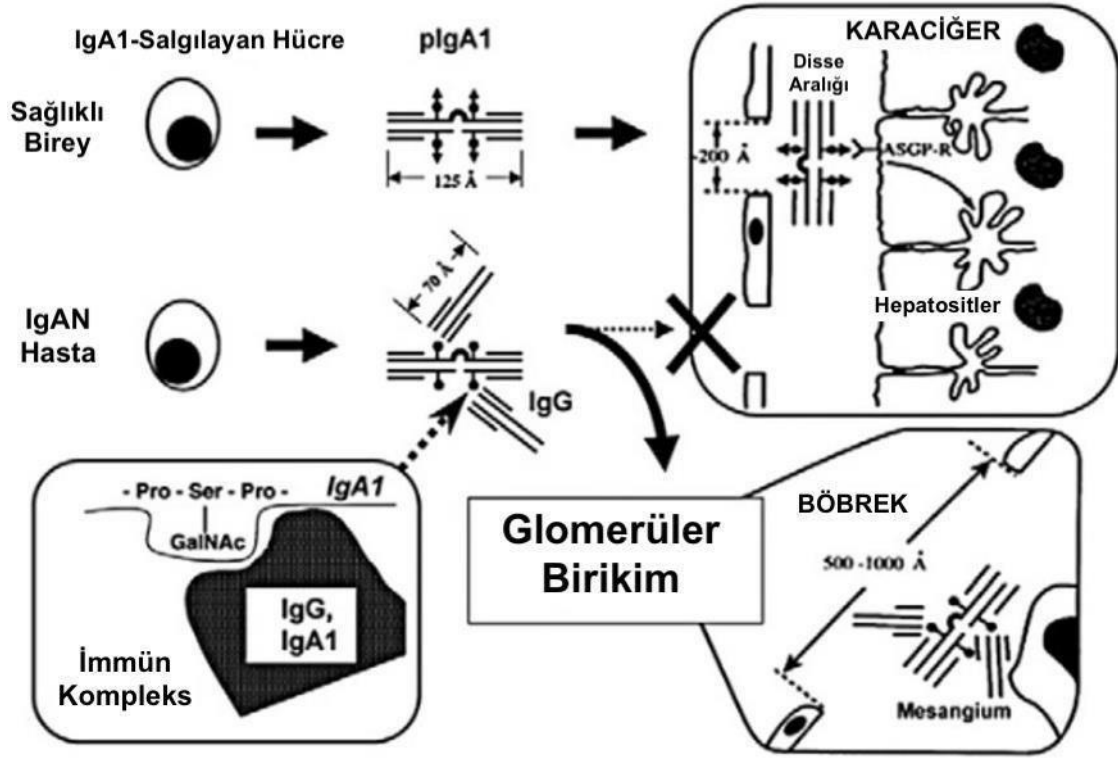
HSP vaskülitinin karakteristik patolojik özelliği etkilenen organların damar duvarlarında ve böbrek mezengiyumda IgA içeren immün komplekslerin birikmesidir. Diğer taraftan HSP nefropatisi ve IgA nefropatisi patogenetik açıdan aynı gibi gözükmektedir.^{30,31}



Şekil 1: Glikozile IgA1 modeli

IgA mukozal bağışıklıkta önemli rolü olan serum ve mukozalarda bulunan, immünoglobulin sınıfıdır. Yarılanma ömrü 5-6 gündür. IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki tane IgA alt sınıfı vardır. IgA1 molekülünün menteşe bölgesine 13-17 amino asitlik dizi eklenmesiyle IgA2 den farklıdır.³² IgA1 in menteşe bölgesi, normal bireylerde yoğun şekilde glikozile edilir. N-asetilgalaktozamin (GaINAc), serin kalıntılarına (O-glikosilasyon) O bağlıdır. Glikan zincirlerinin uzaması, GaINAc'ye galaktoz (gal) ve N-asetilnöraminik asit (NeuNac) (galaktozilasyon ve siyalilasyon) ilave edilerek elde edilir. (şekil 1).³³

IgA1'in glikozilasyonu, IgA1 moleküllerinin temizlenmesini kolaylaştırmada önemli bir rol oynar. Normal olarak glikozile edilmiş IgA1 molekülleri, hepatositler üzerinde eksprese edilen asialoglikoprotein reseptörü (ASGP-R) ile etkileşime girer, ardından bu moleküllerin içselleştirilmesi ve bozunması izler. HSP ve IgA nefropatisi olan hastalarında, IgA1 moleküllerinin kalıtsal Gal eksik glikosilasyonunu söz konusudur.³⁰ GaINAc'ı bir terminal glikan olan Gal in yokluğu, bilinmeyen bir mekanizma ile GaINAc'a karşı antikor oluşumunu uyaran etki yapar. Yine de birçok mikroorganizma yüzeylelerinde GaINAc içeren şekerleri üretir. Bu mikroorganizmaların enfeksiyonu sırasında, bakteri veya virüsler üzerindeki GaINAc antikorları, IgA1 molekülü üzerindeki GaINAc ile potansiyel olarak çapraz reaksiyona girebilir ve daha sonra karaciğerdeki metabolize edilemeyen büyük ve defektif IgA1-IgG immün komplekslerinin oluşur. Bu defektif immün kompleksler glomerulusta endotelial fenestrayı geçer ve mezengiumda birikir.³⁴ Bu durum şekil 2 de şematize edilmiştir.



ŞEKİL 2: IgA glomerulonefriti patogenezi; Karaciğerdeki metabolize edilemeyen defektif IgA1-IgG immün kompleksleri endotelial fenestrayı geçer ve mezangiyumda birikir. ³⁴

Kompleks immün birikimler alternatif kompleman yolunu tetikler (C3 birikimi ile) ve inflamatuvar hücreler glomerulonefrite yol açar.^{31,34} Patolojik IgA1 komplekslerinin deri, bağırsak, eklem gibi diğer organlarda birikmesi sonucu organa özgü klinik belirtiler ortaya çıkar.³⁴

HSP patogeneziinde tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin rol aldığı bulunmuştur.³⁶ Çalışmalar, HSP'li çocuklarda Toll benzeri reseptörler(TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün sayısının arttığını göstermektedir. Bu protein yapılar makrofaj lenfosit gibi immün sistemden üretildiği gibi, epidermal hücrelerden, fibroblastlardan, böbrek podosit hücrelerinden ve böbrek mezangiyum hücrelerinden de üretilir.^{37,38} Bu protein yapıların hastalık patogeneziinde rolü olduğu bilinmektedir.³⁹

Yüksel ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada pentraksin 3 (PTX3) serum seviyelerinin de yüksek olması daha sonradan gelişebilecek HSP nefriti ile ilişkili bulunmuştur.¹¹

Genetik

Yapılan çalışmalar HSP genetik ile ilişkilendirildiğinde insan lökosit anjitenlerinin (HLA) rolü olduğunu göstermiştir. HLA bölgesi insanlarda immün sisteminin düzenlenmesinden sorumlu hücrelerin yüzeyindeki proteinleri kodlayan, kromozom 6 da (6p21) bulunan bir grup gen içerir.⁴⁰ -HLA immün ilişkili hastalıklarla bağlantılı bir gen ailesidir.⁴¹ Yapılan son çalışmalarda sınıf II HLA ile HSP arasında ilişki kurulmuştur.⁴² López-Mejías ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *HLA-DRB1*01* 'in HSP için yatkınlık oluştururken *HLA-DRB1*03* HSP için potansiyel koruyucu role sahip olduğu gösterilmiştir.⁴² Ostergaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *sınıf I HLA* (HLA-A HLA-B HLA-C) ile HSP arasında bir bağlantı bulunmamıştır.⁴³ Farklı merkezlerde yapılan üç farklı çalışmada *HLA-B*35* gen bölgesinin renal komplikasyonlar için potansiyel markır olabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁴⁻⁴⁶

Türkiye’de HSP tanılı hastalarda yapılan bir çalışma, bazı HLA’ların HSP’ye yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir. HLA-A2, HLA-A1 ve HLA-B35 antijenleri taşıyan çocuklarda HSP gelişimi riskinin yüksek olduğu; HLA-A1, HLA-B49 ve HLA-B50 antijenlerini taşıyanlarda bu riskin azaldığı saptanmıştır.⁴⁴ Bazı çalışmalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), IL8 ve HLA-B*35 genlerinin ise kötü seyirli böbrek tutulumu ile ilişkisi bildirilmiştir.⁴⁸

HSP, Asya popülasyonunda daha yaygındır.⁴ Yapılan çalışmalarda gen mutasyonları hastalığa yatkınlık üzerindeki ve böbrek tutulumunun derecesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, genetik hem hastalığa yakalanma olasılığını hem de hastalığın fenotipini etkiler. Bunlar HLA alelleri gibi genel otoimmünite ile ilişkili genleri içerir. Bir kişiyi IgA vaskülitini edinmeye yatkın hale getiren ve hastalığa karşı koruyucu olmakla ilişkilendirilen şimdiye kadar tanımlanmış spesifik genetik risk faktörleri vardır.⁴⁸ HSP etiolojisinde rol alan genler tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: HSP etiolojisinde rol alan genler

TETİKLEYİCİ GENLER	KORUYUCU GENLER
HLA-B*15	HLA-B*7
HLA-B*35	HLA-B*40
HLA-B*4102	HLA-B*49
HLA-B*52	HLA-B*50
HLA-A*2	HLA-A*1
HLA-A*11	HLADRB1*3
HLA-A*26	HLADRB1*7
HLA-DRB1*0103	Agtrs699M235T
HLA-DRB1*11	MEFV
HLA-DQA1*0103	PONI
HSPA21267GG	
IL1815187238-137G	
MCP1-2518TT	
MCP1-2518T	
TGF beta rs 1800469-509TT	
ACE	
C1GALT1rs	
NOS2A	
eNOS	
PONI192QQ	
MEFV	

Bu durumlar göz önüne alındığında hastalığın genetik, çevresel, bireysel duyarlılık risk faktörleri ile ilişkili olan multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur.

Klinik Bulgular

HSP çoklu organ tutulumu ile sistemik vaskülitik bir hastalıktır. Semptomlar vaskülite bağlı olarak ortaya çıkar. Klasik dördü semptomu şu şekildedir; palpabl purpura, artirit ya da artralji, karın ağrısı, böbrek hastalığıdır.

Cilt Tutulumu

Purpura

HSP çocuk hasta grubunun hepsinde cilt tutulumu ile seyreder.²⁶ Yaygın şekli peteşi ve palpabl purpuradır. Ancak eritem, maküler döküntü, ürtikeryal ya da büllöz raş şeklinde de cilt tutulumu olabilir.

HSP döküntüsü purpuranın karakteristik dağılımı alt ekstremiteler, kalça ve ön kol ekstansör yüzünde simetrik şekildedir. Genel olarak yerçekimine/ basınca bağlı alanlarda bulunur. Prof. Dr. Selçuk Yüksel Arşivinden Tipik HSP döküntüleri içeren fotoğraflar aşağıda şekil 3’de görülmektedir.

Purpura nüksetmesi, daha şiddetli böbrek tutulumu ile ilişkili olabilir ve HSP’li çocukların %25 inde görülür.⁴⁹ Bazen atipik lokal skalp ödemi başlangıç bulgusu olup ardından döküntüler gelişebilmektedir.⁵⁰ Mevcut durumu anlatan fotoğraflar şekil 4’te görülmektedir.



Şekil 3 : HSP Tipik Cilt Bulguları Prof. Dr. Selçuk Yüksel Arşivinden Tipik HSP döküntüleri

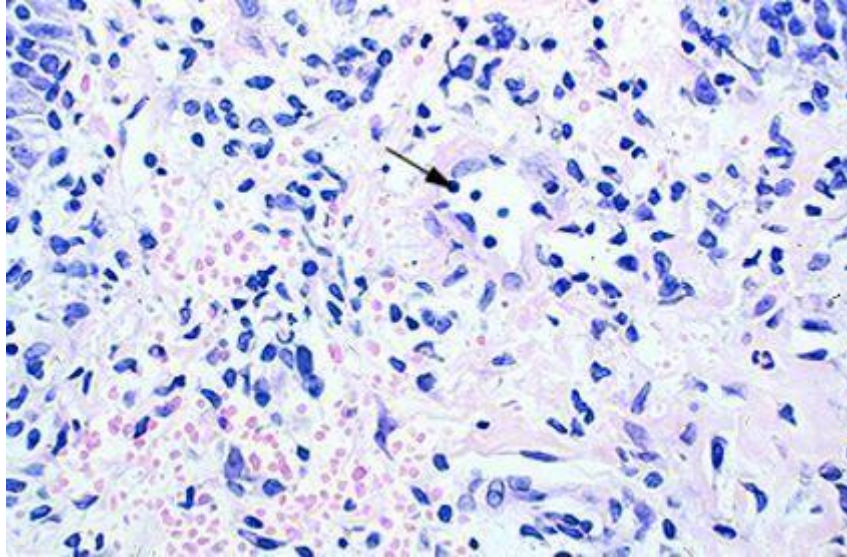


Şekil 4:Lokal skalp ödemi (fotoğraf A) sonrasında gelişen purpura (fotoğraf B)

Küçük çocuklarda nadiren gövde ve yüz tutulumu olabilir. Döküntü kaşıntısızdır. Çorap lastiğine uyumlu bölgede döküntünün yoğunlaşması Koebner fenomeni olarak bilinir. Hastalık başladıktan 4-6 hafta sonra döküntü kaybolur.²⁰

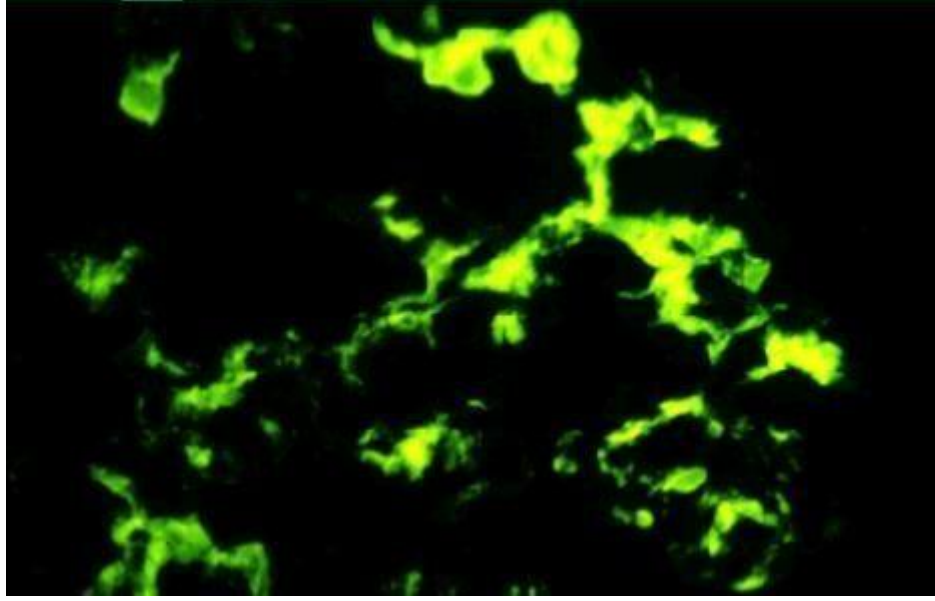
İlk ortaya çıkan döküntüler birleşip tipik ekimozlara, peteşilere ve palpe edilebilen purpuraya büllöz lezyonlara dönüşebilir. Lokalize cilt altı ödem, özellikle küçük çocuklarda (<3 yaş) bağımlı ve periorbital bölgelerde görülebilen yaygın bir özelliktir.⁴⁹

Hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde kapiller, arteriol ve venüllerin etkilendiği görülür. Hasarlı dokularda küçük damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ile çevrilidir. Eritrositler damar dışına çıkmıştır. Tutulan damarlarda ve çevrelerinde kollajen fibrillerine sıklıkla rastlanır. Arteriyollerde nadiren fibrinoid nekroz da görülebilir. Kapiller ve venüllerin içinde tromboz görülebilir. Tanı için zorunlu patolojik bulgu “parçalanmış polimorfonükleer lökositler” olarak tanımlanabilen lökositoklastik vaskülitir.¹⁹



Şekil 5: Lökositoklastik vaskülitin tipik kapiller ve venüller yapılarıdaki tip 3 immün reaksiyonu

Johnson EF ve arkadaşlarının çalışmasında cilt biyopsi materyalinin DIF boyamada c3 birikimi, böbrek tutulumu ile ilişkili bulunmuştur.⁵¹



Şekil 6:Immünofloresan mikroskopta mezeniyal IgA depozitleri

Yapılan farklı çalışmalarda cilt tutulumu ile sistemik tutulum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{3,6,8,14} Mao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst ekstremiteler ve yüz tutulumu olan çocuklarda böbrek tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵²

Eklem Tutulumu

Artrit ve artralji HSP 'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır ve olguların %50-80'inde görülmektedir.⁸⁰ Eklem tutulumu genellikle oligoartikülerdir ve en sık diz, ayak bileği, kalça gibi alt ekstremitelerde büyük eklemler tutulur. Genellikle belirgin periartiküler şişlik, hassasiyet ve ağrı vardır; eritem ve eklem efüzyonu nadirdir. Artrit sekel bırakmadan birkaç hafta içerisinde iyileşir.^{49,53}



Şekil 7: HSP nin Tipik artrit bulgusu (Prof Dr. Selçuk Yüksel Arşivinden)

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

GIS tutulumu döküntü görüldükten sonra 1 hafta içinde meydana gelir.²⁸ Karın ağrısı HSP hastalarının üçte ikisinde görülür.⁵⁴ Genellikle diffüz karın ağrısı şeklindedir. Yemeklerden sonra karın ağrısı artar bazen bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Bu semptomlara submukozal hemoraji neden olur. Barsak duvarındaki ödem ağrıya sebep olur. En şiddetli GIS komplikasyonu HSP'li hastaların % 3-4'ünü etkileyen intusepsiyondur. Bu vakaların % 60'ında ince bağırsakla sınırlıdır. İntusepsiyonun kliniği kolik tarzda şiddetli karın ağrısı ve kusma ile karakterizedir. Diğer önemli, ancak daha nadir gastrointestinal komplikasyonları; barsakta iskemik nekroz, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, akut akalkülöz kolesistit, serözit, hemorajik asit ve pankreatit şeklindedir.^{49,55}

Böbrek Tutulumu

HSP hastalarında en önemli tutulum böbrek tutulumudur. Hastalığın prognozunu böbrek tutulumu belirler. Böbrek tutulumu %20-60 sıklıkta görülür. Böbrek tutulumu olan hastaların % 85'i ilk 4 haftada, % 91'i ilk 6 haftada, % 97'si ilk 6 ayda meydana gelir.²⁸

Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranı %1-7 olarak bilinir.¹ Çocuklarda görülen sekonder glomerulonefritin en önemli sebebi HSPN'dir.^{38,56} Mezengiyel proliferasyon en karakteristik patolojik özelliği olmasına rağmen kresentik glomerulonefrit sıkça karşımıza çıkar. Kresent oluşumu hastalığın klinik şiddeti ve böbreğin kötü prognozu ile ilişkilidir.

En yaygın böbrek bulgusu, genellikle hastalığın başlangıcından 4 hafta sonra gelişen izole mikroskopik hematüridir. Farklı şiddette proteinüri eşlik edebilir. Proteinüri nefrotik sendrom olarak ortaya çıkabilir. Hipertansiyon başlangıçta veya iyileşme sırasında gelişebilir. Böbrek fonksiyonu genellikle normaldir ancak ara sıra hasta ciddi böbrek yetmezliği olan ilerleyici bir glomerulonefrit ile gelebilir.⁵⁸⁻⁶⁰

Böbrek tutulumunun klinik sınıflaması için Meadow Sınıflaması kullanılır. Meadow tarafından 1972 yılında klinik olarak yapılan sınıflama bugün hala HSPN'de geçerliliğini korumaktadır.⁵⁶ Bu sınıflamada evre birde mikroskopik hematüri, evre ikide hematüri ve proteinüri (< 1 gr/gün), evre üçte akut nefritik sendrom ve proteinüri (< 1 gr/gün), evre dördte nefrotik sendrom ve makroskopik hematüri, evre beşte akut nefritik sendrom + nefrotik sendrom bulguları saptanır. Meadow sınıflandırması tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Meadow evreleri

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

Hastalık başlangıç esnasında detaylı anamnez, fizik muayene ile hastalar iyi değerlendirilmelidir. Böbrek tutulumu açısından risk faktörleri belirlenmelidir ve buna göre hastalar takipte dikkatle izlenmelidir.

Yapılan çalışmalara göre öngörülen risk faktörleri tablo 4'te detaylıca bahsedilmiştir.¹¹

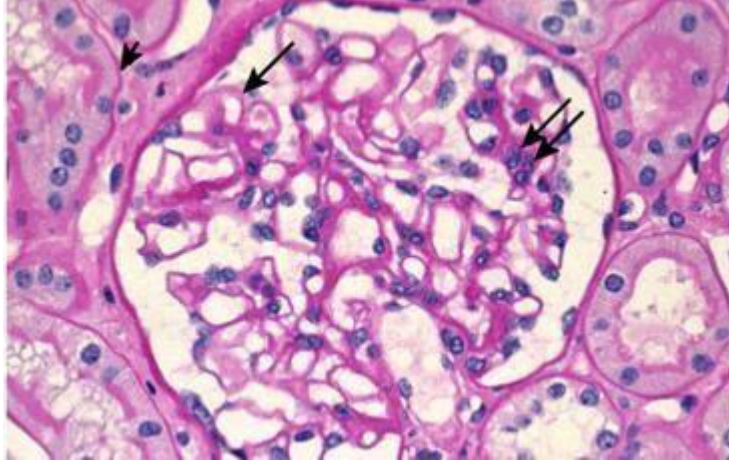
Tablo 4: HSPN için Olası Risk Faktörleri

OLASI KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ	OLASI LABORATUAR RİSK FAKTÖRLERİ
İleri yaş	Düşük GFR
Erkek cinsiyet	Kompleman 3 düşüklüğü
Tekrarlayan purpura	Yüksek ASO değeri
Şiddetli karın ağrısı	Koagülasyon Faktör XIII seviyesinin azalması
Santral sinir sistemi tutulumu	Cilt biyopsisinde C3 birikimi
Obezite	Cilt biyopsisinde IgM depolanması
Şiddetli cilt tutulumu	Serum pentraxin 3 seviyesi yüksek olması
Anjiödem	
Skrotal tutulum	

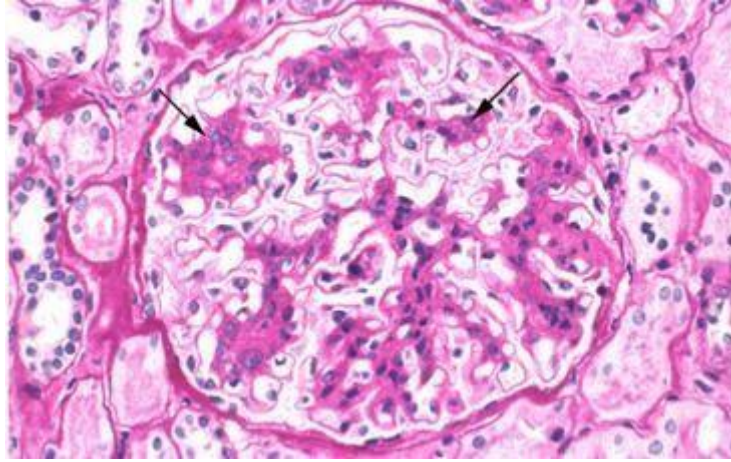
HSPN patofizyolojik mekanizması henüz tamamen bilinmemektedir. Öngörülen mekanizmalardan biri galaktoz eksik IgA1'in tetiklediği mekanizmadır. Transferrin reseptörü mezengiyal hücreler üzerinde eksprese edilir. Anormal yapılı galaktoz eksik IgA1 transferrin

reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma kompleman aktivasyonunu, hücre proliferasyonunu, sitokin salınımını ve hücre dışı matriks üretimini artırır. Bu süreç renal inflamasyona katkıda bulunur.¹

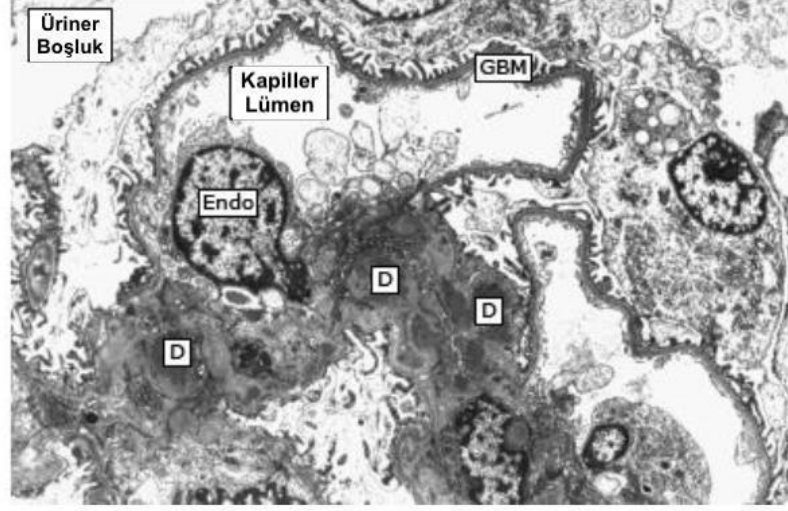
HSPN patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülen diğer mekanizma A grubu streptokok bakterilerin plazmin reseptörünün HSPN'e sebep olabileceği şeklindedir.⁶¹



Şekil 8: Işık mikroskopunda normal glomerul



Şekil 9: Işık mikroskopunda IgA nefropatisi



Şekil 10:Elektron mikroskopunda IgA nefropatisi: İşaretli bölgelerde mezengiyal bölgelere sınırlı immün birikimler görülmektedir.

HSPN hastalarının tipik idrar bulguları mikroskobik hematüri ya da proteinüri şeklindedir. HSPN hastalarının yaklaşık %21 inde nefritik ya da nefrotik sendrom gelişir. Nefrotik ve nefritik sendromun birlikte görülmesi HSPN'de en ağır form olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riskinin %50'den fazladır, en hafif HSPN'de ise bu risk %5'in altındadır. Ağır glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde böbrek komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır.²⁴ Hastaların mevcut durumu göz önüne alınarak prognoz hakkında öngöründe bulunup uygun tedavi kararı verilmelidir. Uygun tedavi kararı verilmeden önce böbrek tutulumu histolojisi bize yol gösterici olacaktır. Bu yüzden bazı durumlarda böbrek biyopsisi yapmak gerekmektedir. Böbrek biyopsi endikasyonları tablo 5'te gösterilmektedir.¹⁶

Tablo 5:Böbrek biyopsi endikasyonları¹⁶

*Nefrotik/nefritik sendrom varlığı
*Artmış serum kreatinin, hipertansiyon, oligüri varlığı
*Persistan proteinüri (>4 hafta)
*Böbrek fonksiyonlarında bozulma (GFR < 80ml/dk/1,73 m²)

HSPN'de histolojik olarak başlıca lezyon mezengiyal proliferatif glomerülonefrittir. Proliferasyon hem endotelial hem mezengiyal hücrelerdedir. Glomerüllerde polimorfonükleer hücrelerle vardır. Tutulum fokal, segmental, diffüz olabilir. Lezyonlar kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir.¹⁰

HSPN'de etkilenen glomerüllerin mezengiumunda IgA birikimleri vardır.⁶² Böbrek biyopsi bulguları Tablo 5'te verilen International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) sınıflamasına göre 6 gruba ayrılmıştır.⁶²

Tablo 6: ISKDC'ye göre HSPN'nde histopatolojik sınıflama⁶²

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

Diğer Tutulumlar

Skrotum

HSP li erkek çocuklarda skrotal tutulum sıklığı %2-38 şeklindedir.⁶⁵⁻⁶⁷ Ağrı her zaman eşlik etmez. Klinikte skrotal ağrı, hassasiyet ve şişlik şeklinde görürüz. Skrotal tutulum testis torsiyonunu taklit edebilir. İleri değerlendirme gerekebilir.

Santral ve periferik sinir sistemi

Merkezi sinir sistemi bulgularının çoğu, hemorajik inme ile ilişkili sekeller dışında geçicidir. Klinikte baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, fokal nörolojik defisitler, ataksi, intraserebral hemoraji ve santral ve periferik nöropati şeklinde görürüz.⁵⁸⁻⁷⁰

Solunum yolu

HSP pulmoner hemoraji gibi şiddetli akciğer tutulumu HSP için nadir tutulumlardır. Yetişkinler HSP hastalarında daha sık görülür.^{69,71}

Gözler

Keratit ve üveit, HSP'nin nadir sekelleridir.⁷¹

Labarotuar Bulguları

Serum IgA düzeylerinin HSP'li hastaların % 50 - 70'inde yükseldiği ve daha yüksek düzeylerin böbrek tutulumu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{72,73,74}

Rutin testler tam kan hücre sayımı, serum biyokimyasal değerleri ve idrar tahlili HSP'ye özgü bulgu vermez.

Akut faz reaktanlarında yükseklik olabilir ancak bu mevcut inflamasyona bağlı bir yüksekliktir. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), kanama zamanı ve trombosit sayısı genellikle normaldir.

İlk idrar analizi genellikle normaldir, ancak zamanla proteinüri ve/veya hematüri gelişebilir. Hipokomplementemi, HSP'li çocuklarda görülebilir.⁷⁵ Yardımcı labarotuar testleri olmasına rağmen hiçbir labarotuar testi HSP için direk tanısal yöntem oluşturmaz.

Tanı

HSP tanı kriterleri 2008 yılında European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından güncellenmiştir. Alt ekstremitelerde palpabl purpura/peteşi zorunlu kriter olarak belirlenmiş, diğer 4 kriterden birinin varlığında HSP tanısı konabileceği belirtilmiştir.¹⁸

Tablo 7: HSP Tanı Kriterleri

Mutlak kriter: Trombositopeni olmadan palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak bulunan döküntü
Diğer kriterler:
1- Karın ağrısı (akut gelişen, yaygın abdominal ağrı)
2- Histopatoloji (IgA depolanmasının eşlik ettiği lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)
3- Artrit/artralji (akut başlangıçlı)
4- Böbrek tutulumu:
İdrarda proteinüri $>0.3g/24$ saat veya
İdrar albumin/kreatinin >30 mmol/mg veya
Mikroskopik hematüri (> 5 eritrosit)

Laboratuvar testleri böbrek tutulumunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. İdrar tahlili, idrar mikroskobu, serum kreatinin değerlendirmesi bu testlerdendir. Görüntüleme yöntemleri gastrointestinal sistem tutulumu ve olası komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kıymetlidir. Cilt tutulumunda aktif lezyonlardan biyopsi örneği alınması, HSPN söz konusu ise böbrek biyopsisi alınması ve biyopsi örneklerinin histolojik olarak incelenmesi tanıyı doğrular.⁴⁹

İdrar Tetkiki

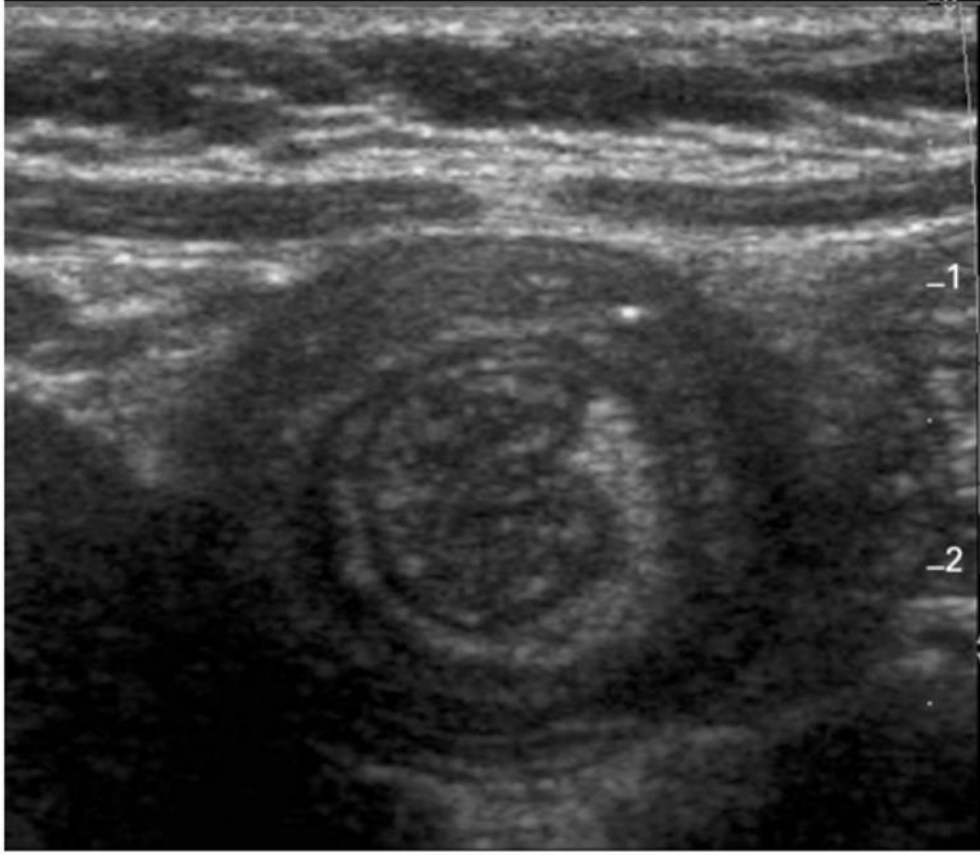
HSP tanısı olan her çocuğa tanı sırasında ve takip sırasında idrar tahlili yaptırılmalıdır. İdrarda hematüri ve proteinüri açısından dipstick yöntemi kullanılması nefrit açısından kolay ve iyi bir tarama testidir. Proteinüri mevcutsa protein atılım oranının tespit edilmesi için sabah ilk idrar örneğinde protein/kreatinin oranını ölçerek ve 24 saatlik idrar örneğinde toplam protein atılımı ölçülerek değerlendirmek gerekir.⁴⁹

Kan Testleri

HSP'ye özgü tanımlayıcı nitelikte herhangi bir kan testi yoktur. Yapılan testler yardımcı testlerdir. Testlerin sonuçları inflamasyonu destekleyici niteliktedir.

Görüntüleme

HSP hastalarının tanı koyulması için görüntülemeye ihtiyacı yoktur. Görüntüleme yapılması intususepsiyon gibi komplikasyonları değerlendirmek adına önem taşır. Deneyimli ekibin yaptığı abdominal ultrason klinik deneyime bağlı olarak %100 doğrulukla tanısaldır.⁷⁶ İntususepsiyon söz konusu ise ultrason görüntüsünde ‘target sign’ belirtisi olur.⁷⁶



Şekil 11: HSP komplikasyonu intususepsiyonda tipik Target Sign Ultrason görüntüsü

Histoloji

HSP'nin aktif döneminde aktif cilt lezyonlarından alınan biyopside IgA içeren immün komplekslerin birikimi ile lökositoklastik vaskülit özelliği papiller dermisteki küçük damarlarda (esas olarak venüller) ortaya çıkar. Nötrofiller, apoptoz veya nekroz sırasında ölmekte olan hücrelerin çekirdeklerinin (karyorrhexis) parçalanmasıyla yıkıma uğrar(lökositoklazis).⁴⁹

Purpurik lezyonların varlığı, aktif cilt lezyonundan alınan örnekte immün floresan boyama ile IgA ve C3 birikimleri görülmesi lökositoklastik vaskülitik özelliklerin olması %100 özgüllükle geçerli tanı kriteridir.²⁶

Böbrek biyopsisi genellikle tanısı kesin olmayan ve şiddetli böbrek tutulumu olan hastalarda (hızlı ilerleyen nefrit, nefrotik sendrom) yapılır. Böbrek bulguları şiddeti ile böbrek biyopsi sonucu arasında doğru korelasyon vardır. Işık mikroskobu bulguları, hafif mezangiyal proliferasyondan şiddetli kresentik glomerülonefrite kadar değişebilir. İmmüno Floresansta görülen yaygın mezangiyal IgA birikimleri, HSP nefritinin ayırt edici özelliğidir. C3 komplemanın birlikte birikimi de tanıyı destekler niteliktedir.⁴⁹

HSP nefritinin mevcut sınıflandırması, proliferasyonun derecesine ve ışık mikroskobunda kresentlerin varlığına dayanmaktadır.⁷⁷ C1q ve C4 yokluğu HSP nefritini lupus nefriti gibi diğer romatolojik hastalık tutulumlu nefritlerden ayırır.^{37,38}

Tedavi

HSP genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaneye yatışı gerektiren hastalarda destekleyici tedavi yeterli olacaktır. Hastalara uygun diyet, yeterli oral ya da intravenöz hidrasyon, semptomatik ağrı tedavisi ve vital bulguların izlenmesi destek tedavisi için yeterlidir. Parenteral beslenme şiddetli karın ağrısı olan hastalar için düşünülebilir. Bu söz konusu hastalar dışında parenteral tedavi gereksizdir. Artrit/artralji genellikle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt verir bu nedenle NSAİİ grubu ilaçlar artrit/artralji tedavisi için ilk seçimidir.⁸¹

NSAI ilaç tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal sistem kanama riski ile ilişkisi yoktur. Ancak böbrek fonksiyonu, hastaların hidrasyonu, kan basıncı açısından yakın izlem gerektirir. Aktif gastrointestinal kanaması olan ve glomerülonefritli hastalarda bu ilaçların kullanımı trombositleri ve renal kan akımını olumsuz etkileyeceğinden dolayı kontrendikedir. İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlar bazı hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilmekte olup etkileri bakımından farkları yoktur.⁸²

HSP'de glukokortikoid(GCS) kullanımı uzun yıllar tartışılmıştır. Hastlığın erken döneminde başlanan GCS tedavisinde karın ağrısı süresi kısa, intususepsiyon riski düşük,

cerrahi müdahale riski az saptanmıştır.^{28,56} Klinik deneyimlere göre GCS tedavisi hızlı semptomatik tedavi sağlar.⁸¹

HSP kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaların çoğu kendiliğinden iyileşir. Bu yüzden GCS tedavisi rutin önerilmez.²⁸ Son zamanlarda yapılan cochrane metaanalizine göre randomize kontrollü çalışmalardan GCS (1-2 mg/kg/gün olarak ve günlük maksimum doz 60-80 mg) kullanımının HSP'li çocuklarda böbrek hastalığını önlediğine dair hiçbir kanıt yoktur.⁸²

HSP nefritinin immünosüpresif tedavisi, şiddetli böbrek tutulumu (nefrotik aralık proteinüri ve / veya ilerleyici böbrek yetmezliği) olan hastalarda kullanılır. Bu durumlarda tedaviden önce böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Hafif böbrek tutulumu (mikroskopik hematüri veya hafif proteinüri) biyopsi veya immünsüpresif tedavi gerektirmez, ancak bu çocukların yakın takibe ihtiyacı vardır. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit veya nefrotik sendromu olan hastalarda, (genellikle böbrek biyopsisinde kresentlerin eşlik ettiği), pulse intravenöz metilprednizolonu takiben 3-6 aylık oral steroid tedavisi en yaygın olarak kullanılan şeklidir.⁸³

Güncel bir KDIGO kılavuzu, renal açıdan kanıtlanmış bir iyileşme olmadığı halde kresentik glomerülonefrit için steroid tedavisine siklofosfamidin eklenmesi önerilir.^{84,85}

Yapılan son çalışmalara göre HSP nefritli ve nefrotik sendromlu çocuklarda siklosporin A(CsA) tedavisinin proteinüride remisyon ve nefritte histolojik iyileşme sağlanmasında faydalıdır.^{87,88}

Plazmaferez, hızla ilerleyen glomerülonefriti olan çocuklarda da kullanılmıştır, ancak eş zamanlı diğer immünosüpresif tedavilerin uygulanması nedeniyle etkinliğini değerlendirmek zordur.⁸⁶

Yapılan bazı küçük çalışmalarda kullanılan diğer tedaviler arasında intravenöz immünoglobulin, kombine immünosüpresyon tedavisi ve fibrinolitik tedavi (warfarin, dipiridamol ve asetilsalisilik asit), tonsillektomi ve rituksimab ve mikofenolat mofetil tedavileri yer alır. Ancak etkinliği kanıtlanmamıştır.^{89,93}

Etkinliği kesin olarak kanıtlanmamış olsa da Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ'ler) veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) kullanımı, sadece proteinüri azalmasına değil aynı zamanda böbrek fibrozunun inhibisyonu üzerinde de faydalıdır. Bu etkinliği sayesinde HSP nefritinin tedavisinde kullanılmaktadır. HSP nefritinde ACEİ'lerin veya ARB'lerin etkinliğine ilişkin mevcut çalışmalar yoktur ancak aynı patofizyolojiye sahip olan IgA nefropatisi olan hastalarda böbrek sağkalımı ve proteinürinin iyileşmesi üzerinde etkilidir.

Prognoz

HSP kendi kendini sınırlayan ve genellikle iyi prognoz gösteren selim bir çocukluk dönemi vaskülitidir. HSP'nin uzun dönem prognozu böbrek tutulumuna özellikle Henoch–Schönlein purpurası nefritine bağlıdır.⁹⁵

Hastalarda belirgin böbrek tutulumu yoksa genelde bir ay içinde hastalık iyileşir.²⁵ Hastaların üçte birinde HSP en az bir kez, genellikle ilk başvurudan sonraki dört ay içinde tekrar eder.^{25,80} Enfeksiyöz bir tetikleyicinin hastalık başlangıcından önce mevcutsa hastalığın tekrarlama ihtimali daha düşüktür. Eklem ve gastrointestinal semptomu varsa hastalığın tekrarlama riski daha yüksektir.⁹⁶ Nefritli hastalarda, akut faz reaktan yüksekliği olan hastalardan tekrarlama riski daha yüksektir.^{80,97} HSP seyrinde inatçı hematüri ve inatçı purpura söz konusu ise tekrarlama riski daha fazladır.²⁶

HSP'nin başlangıç evresindeki morbidite, esas olarak, intusepsiyon ve daha az yaygın olarak bağırsak iskemisi, bağırsak perforasyonu veya pankreatit dahil olmak üzere gastrointestinal komplikasyonların bir sonucudur.

HSP hastalarında uzun vadeli morbidite böbrek hastalığının bir sonucudur.⁹⁸ Böbrek tutulumunun ciddiyeti, böbrek biyopsisinde görülen histolojik değişiklikler ve klinikle ilişkilidir. HSP nefritine bağlı mortalite %1- 3'tür.

Nefrotik olmayan proteinüri ve izole hematüri saptanan hastaların çoğu 3–6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15'inde ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun dönem yakın takip gereklidir. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra %40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör ve %20 hastada ciddi böbrek yetersizliği saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri

saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir. ⁹⁹

HSPN olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile sonucu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. ¹⁰⁰

Tanı anında böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böbrek biyopsi sonucuna göre tedavi planlanmalıdır. Böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülo nefrit saptanan hastaların önemli bir kısmında böbrek fonksiyonları iki yıl içinde tamamen normale dönerken, diğer hastalarda idrar bulgularındaki bozukluk devam edebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır. ¹⁰¹

ERİTROPOETİN HORMONU, ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ, ERİTROPOETİN RESEPTÖRÜ OTOANTİKORU

ERİTROPOETİN HORMONU

Eritropoetin(EPO) , hematopietin olarak bilinir, glikoprotein yapılıdır. Hücrel hipoksi maruziyetinde esas olarak böbrek interstisyel fibroblastlar hücreleri tarafından salgılanır. Kemik iliğinde eritropoezi uyarır. EPO seviyesi dış maruziyet olmadığında 10 mU/mL civarındadır. Bu miktar eritropoez döngüsü için yeterlidir. Herhangi bir hastalığa bağlı anemi söz konusu ise ya da yaygın hücrel hipoksi maruziyeti varsa serum EPO düzeyi 10 000 mU/mL' ye kadar çıkabilir. EPO üretim yeri yetişkin dönemde asıl olarak böbrek, fetal ve perinatal dönemde karaciğer perisinüzoidal hücrelerdir.

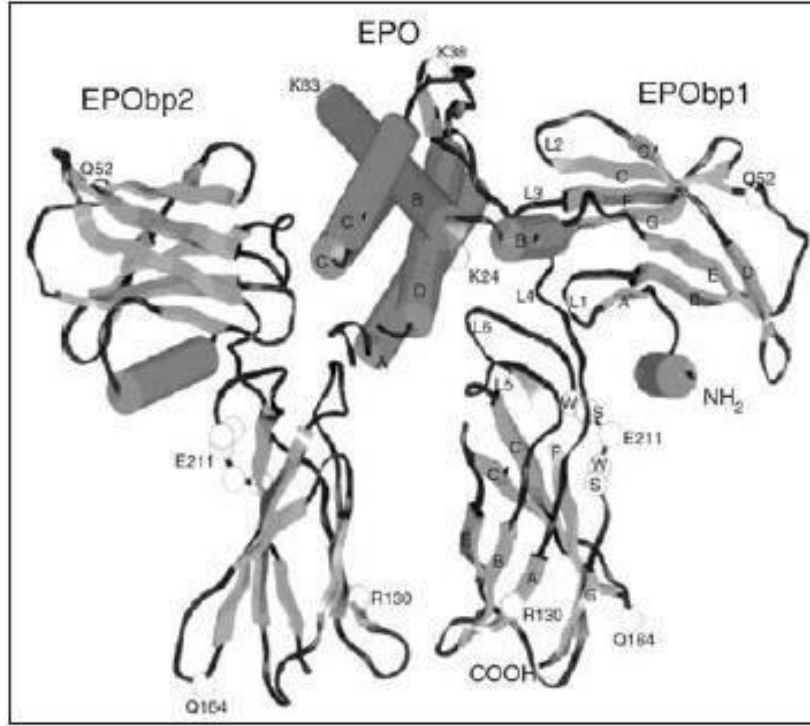
Farmakoloji

EPO 30400 dalton (Da) ağırlığında, glikoprotein yapılı, ağırlığının %40'ının glikozile şekilde olan bir alfa globülin yapılı moleküldür. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Eritropoetin peptid iskeleti 18 kDa, glikoprotein kısmı ise 30 kDa ağırlığındadır.¹⁰⁸

Eritrosit üretimi

Eritropoietin, eritropoez için gereklidir. Hipoksi maruziyetinde böbrek, farklılaşmada koloni oluşturan eritroid seri (CFU-E) , proeritroblast ve bazofilik eritroblast alt kümelerini hedefleyerek eritropoietin üretir ve salgılar. Eritropoietin, eritrosit progenitörleri ve öncül hücreleri apoptozdan ve hücre ölümünden koruyucu etkiye de sahiptir.¹⁰⁸

Eritropoietin, multipotent progenitörlerden eritroid serileri uyarıcı etkiye sahiptir. Sentezi artan eritroid (BFU-E) hücreler eritropoietin reseptör sentezini başlatır ve eritropoietine duyarlı hale gelir. Sonraki aşama, maksimum eritropoietin reseptör yoğunluğunu ifade eder ve daha fazla farklılaşma için tamamen eritropoietine bağlı hale gelir. Eritrosit öncüleri, proeritroblastlar ve bazofilik eritroblastlar da eritropoietin reseptörünü sentezler.

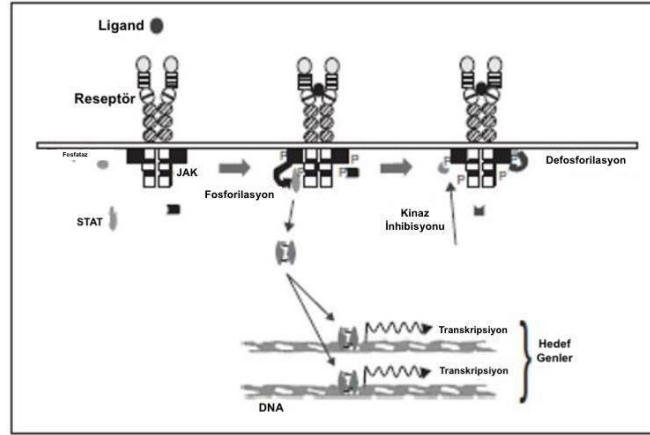


Şekil 12: Eritropoetin Reseptörü Yapısı şematize hali¹⁰⁸

Etki mekanizması

Eritropoietin, eritropoietin reseptörü (EPOr)ne bağlanınca etki gösterir.¹⁵ EPO, eritrosit progenitör yüzeyindeki EPOr'a bağlanır ve bir janus kinaz 2 (JAK2) sinyal kaskadı yolağını aktifler. Bu aktivasyon transkripsiyonun; sinyal transduser ve aktivatör proteini 5 (STAT5) , fosfotidil-inozitol kinaz (PIK3) ve Ras- mitojen aktive edici protein kiaz (MAPK) yollarını başlatır. Sonraki aşamada eritroid hücrenin farklılaşması, hayatta kalması ve çoğalmasıyla sonuçlanır. Sitokin sinyal supresyonu (SOCS)1, SOCS3 ve CIS de sitokin sinyalinin negatif düzenleyicileri olarak işlev görür.¹⁰²

Asıl eritropoietin reseptör ekspresyonu, eritroid progenitör hücrelerde dir. EPO reseptörlerinin kalp, kas, böbrek ve periferel/merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır ancak bu dokulardaki EPOr eritropoeze katkıda bulunmaz.¹²



Şekil 13: JAK-STAT Sinyal Yolu ¹⁰⁸

Sentezinin düzenlenmesi

Kandaki eritropoietin seviyeleri, anemi yokluğunda oldukça düşüktür, yaklaşık 10 mU/mL'dir. Ancak hipoksik strese EPO üretimi 1000 kate kadar çıkarak 10 000 mU / mL kana ulaşabilir. Yetişkinlerde, EPO renal korteksteki peritübüler interstitial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca karaciğerde, ve beyin perisit hücrelerinde dalakta ve üreme organlarında da sentezlenebilir.¹⁰⁷ Hipoksi ile indüklenebilir faktörler oksijen ve demir varlığında proteozomlar tarafından sindirilir. Oksijen seviyeleri normalden GATA2 , EPO için promoter bölgeyi inhibe eder. Hipoksi esnasında GATA2 seviyeleri düşer EPO promoter bölge inhibisyonu kalkar ve EPO üretimi uyarılır.¹⁰⁸

Tablo 8: EPO Üretim Yerleri

EPO Üretimi	Ekspresyon Yeri
Böbrek	Peritübüler Hücreler
Karaciğer	Kupfer hücreleri ve hepatositler
Kemik iliği	Makrofajlar, eritroid progenitörleri
Dalak	
Eşey organları	
kadın	Uterus, tuba uterina, plasenta, over
erkek	Sertoli, peritübüler miyeloid hücre
Santral sinir sistemi	Nöron, Astrosit, mikrovasküler endotel hücreleri

Eritropoetin'in Nöroprotektif Etkileri

EPO reaktif oksijen molekülleri ve glutamat gibi moleküllerin üretimini sınırlandırır, vazospazmı geri döndürür, anjiyogenezi uyarır, apoptozu azaltır, inflamasyonu düzenler ve kök hücre iyileşmesini sağlar. EPO'nun, nöronlar üzerine koruyucu etkisinin bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile olduğu düşünülmektedir.¹⁰³ EPO, EPOr üzerinde JAK-2'nin tirozin fosforilasyonunu uyararak bir dizi sinyal yolağının uyarılmasına neden olur. Bu sinyal mekanizmalarının beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin sitoprotektif etkileri ile ilişkilidir.¹⁰⁴ Epo, Ca⁺⁺ akışı, membran depolarizasyonu ve nörotransmitter sentezi gibi sinir hücresinin çeşitli fonksiyonlarını düzenler. Hipokampal kesit kültürlerinde iskemi süresince ve sonrasında Epo'nun sinaptik transmisyonu arttırdığı gösterilmiştir. Epo'nun çeşitli nörotransmitterlerin stimülasyonu veya inhibisyonuna neden olarak sinaptik plastisitede rol oynadığı düşünülmektedir.^{104,105}

Antiapoptotik etki

Epo'nun antiapoptotik etkisini apoptotik süreçte rol oynayan genlerin ekspresyonunun farklı düzenlenmesi yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Epo anoksi ve serbest radikaller ile meydana gelmiş hasarda, hücre ölümü ile ilişkili bir seri hücreyel yolağın uyarılmasını düzenler.¹⁶ Dışardan verilen EPO'nun beyinde iskemik alanları, endotelial koruma sağlayarak ve nöronal hücrelerin apoptotik ölümünü engelleyerek azalttığı tespit edilmiştir. Nöronal EPOr aktivasyonu, N-metil-D-aspartat indüksiyonu veya JAK-2 ve nükleer faktör kappa B (NFκB) arasındaki etkileşimin tetiklenmesiyle açığa çıkan NO aracılığıyla olan apoptozdan koruma sağlar.¹⁰³

Antioksidatif etki

Salınan serbest radikallerin NO aracılı serbest radikallerin baskılanması veya bunların toksik etkilerinin engellenmesi Epo'nun nöroprotektif etkilerinin temelini oluşturur. Eritropoetin'in nöronlarda süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca lipid peroksidasyonu inhibisyonuna neden olarak oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermesi antioksidan özelliğini desteklemektedir.¹⁰⁴

Anjiogenik etki

Eritropoetin neovaskülarizasyonu uyarır.¹⁰³ Eritropoetin mitozu uyarır ve endoteyal ve mezengial hücrelerin aktivasyon ve farklılaşmasına neden olur. Yeni damar formasyonu ile Epo hedef hücrenin oksijen alımını artırır.¹⁰⁹ Eritropoetin beyinde iskemik alanın sınır bölgesinde kan akımını ve doku oksijenizasyonunu artırır. Endotel hücrelerinde anoksiye bağlı vasküler hasarı engeller. Spesifik endotelyal reseptörlerine bağlanarak direkt olarak serebral arterler üzerine etki ederek serebrovasküler tonüsün kontrolünde rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁹ Eritropoetin insan erişkin miyokard endotel hücreleri üzerine vasküler endotelyal growth faktör'e (VEGF) denk anjiogenik potansiyele sahiptir. Ayrıca fare beyin endotel hücrelerinde kapiller damar sayısını arttırdığı tespit edilmiştir.¹¹¹

Nörotrofik etki

Eritropoetin molekülü içinde 17 amino asitlik bir spesifik nörotrofik dizi olduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Diyabetik nöropatili hayvanlarda ve sinir kesisi sonrasında Epo verilmesinin periferik sinir liflerinin aksonlarının yenilenmesinde belirgin etkisi olduğu saptanmıştır.¹¹² Kültürlerde Epo'nun nöronal büyüme ve kesik sinir yolları üzerine nörotrofik etkisi olduğu gözlemlenmiştir.¹¹³

Nöronal kök hücreleri ve nörogenez üzerine etkisi

Eritropoetin'in nöronal kök hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasının kontrolünde rolü olabileceği düşünülmektedir. Eritropoetin reseptörü erişkin subventriküler zonda ve nörogenez sırasında embriyonik germinal zonda da tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Eritropoetin erken gelişim sırasında nörogenezin uyarıcısıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda Epo kullanımıyla beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyelerinde bir artış, nörolojik fonksiyonlarda bir iyileşme saptanmıştır. Diğer bir çalışmada EpoR kusuru olan farelerde nöronal progenitor hücrelerinde azalma, nörogenezde gerileme ve nöronal apoptozda bir artış tespit edilmiştir. Sıçanlarda oluşturulan bir travmatik beyin yaralanması modelinde, Epo verilmesiyle travmadan 14 gün sonra yeni oluşan nöron sayısında artış ve hafızada iyileşme görülmüştür.¹¹⁴ Eritropoetin sıçan oligodendrositlerinde farklılaşma ve olgunlaşmaya neden olur, normal ve hasarlı erişkin santral sinir sisteminde miyelin onarımını sağlar. Yenidoğan ve erişkin hayvanlarda nöronal kök hücrelerinin farklılaşmasında önemli bir faktördür.¹¹⁵

Antiinflamatuvar etki

Son yıllardaki çalışmalarda Epo'nun antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir. Eritropoetin'in nöronal kültür çalışmalarında ve bir deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde proinflamatuvar sitokin üretimini ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Primer olarak kaspaz1'in regülasyonu ile mikroglial aktivasyon için gerekli nöronal apoptotik membran fosfotidil serin kısmını düzenler. Böylece serebral mikroglial aktivasyonun inhibisyonu ile dış koruma sağlar ve nöronal fagositozdan korunmak için mikroglial fosfotidil serin reseptör sentezini baskılar.¹⁰⁴

Renal Protektiv Etkisi

Deneysel çalışmalarda akut böbrek hasarı sırasında ve sonrasında 6 saate kadar EPO uygulamasının histolojik ve fonksiyonel iyileşmeyi önemli ölçüde arttırdığına dair kanıtlar vardır.¹⁰⁵ EPO'nun kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmede etkili olacağı düşünülmektedir. Renal protektiv etkileri anti-apoptotik, angiogenez, mitojenez etkileri sayesinde ortaya çıkmaktadır. EPO renal koruyucu etkisi niSTAT5 ve MAPK gibi EPOr sinyal yollarını hedef alarak gösterir.^{104,105}

EPO RESEPTÖRÜ

EPO reseptörü 66-78 kD arasında, sitokin reseptör süper ailesine ait bir yapıdır. EPOr geni D'Andrea ve arkadaşları tarafından 1989 yılında fare eritrolösemi hücrelerinden klonlanmıştır.¹¹⁶ Beyin, retina, kalp, böbrek, düz kas hücreleri, myoblast ve vasküler endotel gibi çeşitli yapılarda, nöronal hücreler üzerinde EPOr varlığına rastlanmıştır.¹¹⁷ EPOr'ler sıçanların kortikal nöronlarında yapılan kültürlerde, hipokampal nöronlarda sitokimyasal immün boyama ve reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu metoduyla tespit edilmiştir. Santral sinir sisteminde majör EPO bağlanma alanları hipokampus, kapsula interna, korteks ve orta beyin alanı olarak gözlemlenmiştir.¹⁰³

EPO Reseptörü Otoantikor

Anemide eritropoietin ve eritropoietin reseptörüne müdahale eden faktörlerin araştırılması sırasında, immün aracılı hastalıkları olan anemik hastalarda EPO'nun yeni bir inhibitör faktörü olan anti-EPOR antikor tespit edilmiştir. Çalışma ayrıca kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bazı hastalarda antikorların varlığını gösterdi.¹¹⁰ EPO reseptörü otoantikor varlığında EPO hormonu reseptöre bağlanamaz. EPO hormonu anti apoptotik, sitoprotektiv, antiinflamatuvar, nörojenik, nörotrofik, renal protektiv etkilerini gösteremez.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 6 ay izleme alındı. Böbrek tutulumu gerçekleşen hastalar ayrı grup altında değerlendirildi. Hastalar 6 ay takibe alınması nedeniyle çalışmamız kesitsel çalışma niteliğindedir. Bu nedenle, çalışmaya etik kurul onayı aldıktan sonra Aralık 2021 tarihine kadar HSP tanısı alan böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar ile hasta gruptaki çocuklar alındı. Hasta gruptaki benzer yaş ve cinsiyetteki 30 sağlıklı çocuk kontrol grubuna alındı. Çalışma grubu Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasından HSP tanısı ile tedavi edilen ve izlenen hastalar arasından oluşturuldu. European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından belirlenen kriterlerle HSP tanısı konuldu.¹⁸ HSP Nefriti tanısı 24 saatlik idrar tayininde nefritik veya nefrotik düzeyde proteinüri esas alındı. Şiddetli böbrek tutulumu olan olgularda böbrek biyopsisi yapıldı.

Ailelere çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alındı. Çalışmayı kabul eden HSP tanılı toplam 65 hasta çalışmaya alındı. Eş zamanlı enfektif süreç yaşayan ve HSP tanısı şüpheli olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak; çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk izlem polikliniklerine yakınması olmadan kontrol amaçlı başvuran, bilinen kronik hastalığı olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulgularında akut enfeksiyon bulgusu olmayan çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetteki 30 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm hasta ve kontrol grubunda ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve bulguları kaydedildi. Hastalar prospektif olarak izlendi. Başvuru sırasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, döküntü, karın ağrısı, artralji, artrit, yumuşak doku şişliği ve süreleri, gaitada gizli kan, proteinüri, hematüri olup olmadığı ve aldığı tedaviler kaydedildi. Hastaların ilk tanı zamanları ay ve yıl olarak kaydedildi. Olguların hastalık başlangıcındaki eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre, trombosit, tam idrar tahlili, spot idrarda protein/kreatinin oranı (<0,2 normal), üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP), total protein, albumin,

elektrolitler, karaciğer enzimleri ve gaitada gizli kan değerleri kaydedildi. Hastaların büyük bir kısmında (uygun zamanda başvuru söz konusu ise) cilt biyopsisi yapıldı. Çalışma grubuna alınan tüm çocukların dosyalarına HSP sırasındaki klinik, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Spot idrarda protein/kreatinin >0.2 olan ve tam idrar tetkikinde proteinüri 1 pozitif ve daha fazla olan hastalara 24 saatlik idrarda protein tahlili yapıldı. Hastaların tümü en az 6 ay klinik ve laboratuvar olarak izlendi. Özellikle sonradan gelişebilecek böbrek tutulumu açısından yakından takip edildi.

Sistemik tutulum belirlenmesi fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre yapıldı. Palpabl purpura, ekimoz, peteşisi bulunanlar cilt tutulumu olarak kaydedildi. Alt ekstremitte tutulumuna üst ekstremitte veya gövde tutulumu eşlik edenler anormal cilt tutulumu olarak değerlendirildi.¹⁷ Eklemlerde ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olanlar eklem tutulumu, kolik şeklinde karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği, hematokezya ve invaginasyon mevcut olan hastalar GIS tutulumu olarak kaydedildi. Skrotal veya penil -ödem ve purpura genitoüriner sistem tutulumu olarak belirlendi. Böbrek tutulumu; mikroskopik hematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde, >5 eritrosit/40'lık büyütmede), proteinüri ($>4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ varlığında) tanımlandı. Nefrotik düzeyde proteinüri $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ ve nefritik düzeyde proteinüri $4-40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ olarak değerlendirildi.

Hastalar ilk 1 ay içinde her hafta, 2. ayda iki haftada bir ve daha sonra anormal idrar bulguları geçinceye kadar aylık takip etmeyi, başlangıçta böbrek tutulumu olmayan hastaları döküntü geçtikten sonra en az 6 ay, ayda bir olmak üzere tam idrar tetkikiyle izlemeyi planladık.

Tanı sırasında tüm hastalardan ve başvuru sırasında tüm kontrol grubundan kan sayımı, akut faz reaktanları, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri tam idrar tetkiki, spot idrarda protein ve kreatinin çalışıldı

EPOR Otoantikör Tayini

Anti-EPOR antikörleri ELISA yöntemi kullanılarak tespit edildi. Anti-EPOR antikörleri ELISA yöntemi kullanılarak tespit edildi. Plaka, İnsan EPOR antikörü ile önceden kaplanmış şekilde elimize ulaştı. Numunede bulunan EPOR'u ekledik ve kuyucuklarda

kaplanmış antikorlara bağlandı. Biotinlenmiş İnsan EPOR antikorunu ekledik numunedeki EPOr'a bağlandı. Streptavidin - HRP ekledik ve Biotinlenmiş EPOR antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırdık. Substrat solüsyonu ekledik ve insan EPOR miktarıyla orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyonu, asidik durdurma solüsyonunu ekleyerek sonlandırdık ve 450 nmde absorbans ölçerek sonuçları elde ettik. Antikor birimi, standart bir eğri ile hesaplandı. Birim olarak ng/L kullanıldı. Sonuçlar EPOr antikor titre değerine göre değerlendirildi. Antikor birimi, standart bir eğri ile hesaplandı. Birim olarak ng/L kullanıldı. Sonuçlar EPOr antikor titre değerine göre değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 2021 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

EPOr otoantikoru için titre edilen değer gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya HSP tanısı ile izlenen 65 hasta ile 30 sağlıklı çocuk, toplam 95 çocuk alındı. HSP hastalarının 24'ü (%36,9) erkek 41'i (%63,1) kız, K/E oranı 1,7 di. Hastalarının başvuru sırasındaki ortalama yaşı 7,8 ($\pm 3,8$)yıl, medyan yaşı 7 yıl idi. Kontrol grubundaki 30 sağlıklı çocuğun 18'si (%60) kız, 12'i (%40) erkek, K/E 1,5, ortalama yaşları $7,2 \pm 2,8$ yıl, medyan yaş 7 yıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

HSP hastaların başvuru sırasındaki mevsimlere bakıldığında 10'unun (%15,5) kış, 16'sının (%24,6) ilkbahar, 19'unun yaz (%29,2) ve 20'sinin (%30,7) sonbaharda başvurduğu görüldü. Hastaların 17'sinin (%26,1) öyküsünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 hastanın (%3,07) öyküsünde geçirilmiş otit vardı. İlaç kullanımı, aşı öyküsü hiçbir hastada yoktu. Hastaların soygeçmişi sorgulandığında 2 hastada aile bireylerinde geçirilmiş HSP öyküsü olduğu görüldü.

Başvuru yakınması 65 (%100) hastada palpable purpura iken, 49 (%75) hastada döküntü ve eklem şikayetleri, 34 (%52,3) hastada döküntü ve karın ağrısı şikayetleri vardı. Fizik muayenede tüm hastalarda palpabl purpurik döküntü saptandı. Hastalar döküntü başladıktan ortalama 4 gün sonra tarafımıza başvurmuşlardı. Cilt biyopsi örnekleri tanı anında elde edildi.

Gastrointestinal semptom ve bulgulara bakıldığında hastaların 34'ünde (%52,3) karın ağrısı vardı, 19 (%29,2) hastada gaitada gizli kan (GGK) pozitif, 2 (%3) hastada fizik muayene ve ultrason(US) ile invaginasyon saptandı.

Eklem bulgularına bakıldığında 49 (%75,3) hastada eklem ağrısı şikayeti mevcuttu. Hastaların 37'sinde (%56) fizik muayene ile artrit saptandı. Eklem tutulumu değerlendirildiğinde hastaların 8'inde sadece sol dizde ağrı, 7'sinde sağ dizde ağrı, 8'inde sol ayak bileğinde ağrı, 3'ünde bilateral dizlerde ağrı, 9'unda bilateral ayak bileklerinde ağrı, 3'ünde bilateral el bileği ve bilateral ayak bileğinde, 7'sinde sağ/sol diz ve bilateral ayak bileği, 4'ünde ise bilateral el bileklerinde ağrısı mevcuttu.

Tablo 9: HSP Hastalarının Klinik Özellikler ve Demografik Tanıları

HSP Hastalarının Klinik Özellikleri ve Demografik Tanıları	
Yaş	n (%)
<7 yaş	26(%40)
≥ 7 yaş	39(%60)
Cinsiyet	
Kız	41(%73,1)
Erkek	24 (%36,9)
Mevsim dağılımı	
Kış	10(%15,5)
İlkbahar	20(%30,7)
Sonbahar	16(%24,6),
Yaz	19(29,2)
Risk faktörü	
ÜSYE	17(%26,1)
Otit	2 (3,07)
Sistem tutulumu	
Cilt	65 (%100)
Eklemler	49(%75,3)
GİS	21(%32,3)
Böbrek	32(%49,2)
Tedavi	
Semptomatik	53 (%81,3)
Steroid	30(%46,1)
Pulse steroid	12 (%18,8)
İmmünsüpresif tedavi	7 (%10,7)

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin 12,66±1,32 gr/dl (10,2-16,8), lökosit sayısı 14598±2169 mm³ (4080-21000), trombosit sayısı 383756±13757/mm³ (67000-790000) idi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında

BUN (kan üre azotu) $10,57\pm 3,77$ mg/dl (4-21), kreatinin $0,44\pm 0,13$ mg/dl (0,19-0,8), albümin $42,46\pm 5,12$ gr/dl (30-51) saptandı. Tüm hastalarda serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ortalama $12,1$ mg/dl, medyan(IQR) değeri 5 mg/dl idi. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ortalama $21\pm 15,1$ mm/sa (2-78), idrar tetkiklerinde tanı anında $3(\%4,6)$ hastada mikroskopik hematüri veya lökositüri vardı. Elli sekiz hastada başvuru esnasında spot idrar protein/kreatinin düzeyi normaldi.

Kontrol grubunda ortalama hemoglobin 12.64 ± 1 gr/dl (10.2-14.1), lökosit sayısı $8138\pm 1810,19$ mm³ (4210-11980), trombosit 321943 ± 100971 /mm³ (180000-554000) idi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında BUN $11,46\pm 4,03$ mg/dl (5-21), kreatinin $0,40\pm 0,08$ mg/dl (0,22-0,54), albümin $4,3\pm 0,42$ gr/dl (3,5-5,1) saptandı. Tüm kontrol grubun serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama $1,9$ mg/dl, medyan (IQR) değeri 2 minimum maksimum değeri sırası ile $0,1-4,9$ mg/dl idi. ESR ortalama $8,4$ mm/sa, medyan (IQR) değeri 8 minimum maksimum değeri $2-14$ mm/sa idi. Tam idrar tetkiki kontrol grubundaki tüm çocuklarda normaldi.

HSP hastaları ve kontrol grubu arasında bakıldığında hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri spot idrar protein ve kreatinin açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut faz reaktanları hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 10: Laboratuvar Veri Sonuçları

	Böbrek Tutulumu Olmayan HSP Hastaları	Tanı Anında Böbrek Tutulumu Olan HSP Hastaları	Takipte Böbrek Tutulumu Olan HSP Hastaları	p
	AO±SS/Medyan(IQR)	AO±SS/Medyan(IQR)	AO±SS/Medyan(IQR)	
Yaş (yıl)	6,24 ± 2,72/6	13±4,28/14	8,21±3,35/7,5	0.001* (tamda böbrek tutulumu olan ve hiç böbrek tutulumu olmayan)
Kreatinin (mg/dl)	0,41 ± 0,09/0,42	0,58±0,18/0,55	0,43±0,13/0,41	0,088
Hemoglobin (gr/dl)	12,64±0,96/ 12,6	13,3±2,35/12,6	12,48±1,29/12,45	0,77
Trombosit (/mm ³)	348248,48±17104,9 /351000	419875±162,214/ 403000	420541±148009,98 / 426500	0,06
WBC (mm ³)	17353,03 ± 3084,9 /10080	10821,25±3908,87/11140	12070±4820,19/ 11020	0,058
ESR (mm/sa)	16,76 ± 10,72/17	25,13±22,89/22,5	25,58±16,28/54	0,07
CRP (mg/dl)	10,09 ± 16,71/2	12,93±17,87/6,5	18,13±22,43/8,5	0,09
BUN (mg/dl)	10,52 ± 4,15/9	10±3,21/9,5	10,83±3,51/11	0,653
Albümin (gr/dl)	42,64 ± 4,68/42	41,13±5,22/42	42,67±5,79 /44	0,391

HSP tanısı alan hastaların 59'una (%90,8) cilt biyopsisi yapıldı. Cilt biyopsilerinin 57 sinde (%96) ışık mikroskopisinde lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirildi. Bir biyopsi materyalinde lenfosittik vaskülit olarak değerlendirildi bir

biyopsi materyalinde yetersiz numune olarak değerlendirildi. Tüm cilt biyopsi preparatları ayrıca direk immunflorasan boyama (DIF) ile incelendi. Cilt biyopsi preparatlarının DIF ile incelenmesi sonucu hastaların 3'ünde (%5) IgA pozitifliği, 23'sinde (%40,3) fibrinojen pozitifliği, 2 (%3,5) hastada IgM ve 2 (%3,5) hastada IgG pozitifliği saptandı.

HSP hastalarından tanı anında ve takipte spot idrarda protein/kreatinin oranı değerlendirildi, 0,2'nin üzerinde olanlarda 24 saatlik idrarda proteinüri tayini yapıldı. Hastaların toplam 17'sinde (%26,1) 1. haftada spot idrar protein/kreatinin değeri >0.2 idi. Bu proteinürisi olan hastaların 24 saatlik idrarları değerlendirildiğinde 8'ünde (%12,3) proteinüri (>4mg/m²/sa) görüldü ve böbrek tutulumu olarak değerlendirildi. Hastalara ortalama 17. Günde HSPN tanısı konuldu.

Tanı anında böbrek tutulumu olan hastaların 8 hastanın 5'si (%62,5) erkek, 3'i (%37,5) kız, E/K 1,6 idi. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı 13±4,28 (8,5-16,75) yıl, medyan yaş 14'ti. Tanıda HSPN tanısı konulan hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin 13,3 ± 2,35 gr/dl (11,25-15,7), lökosit sayısı 10821,25±3908,87 mm³ (7305-14282,5), trombosit sayısı 419875±162214/mm³ (264250-565750), BUN 10 ± 3,21 mg/dl (7,25-13,25), kreatinin 0,58 ± 0,18 mg/dl(0,41-0,76), albümin 41,13 ± 5,22 gr/dl (36,75-4575) saptandı. Tanı anında böbrek tutulumu olan hastaların böbrek fonksiyon testleri normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 12,93 ± 17,87 mg/dl medyan (IQR) değeri 6,5 (1,48-18,25) mg/dl idi. ESR ortalama 25,13 ± 22,89 mm/sa (11,75- 25,75) saptandı.

Takipte böbrek tutulumu olan 24 hastanın 7'si (%29,1) erkek, 17'i (%70,8) kız, K/E 2,4 idi. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı 8,21 ± 3,35 (6-9,75) yıl, medyan yaş 7,5'ti. Takipte HSPN tanısı konulan hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin 12,48 ± 1,29 gr/dl (11,7-13,38), lökosit sayısı 12070 ± 4822,19 mm³ (8395 - 15250), trombosit sayısı 420541,67 ± 148009,98 /mm³ (290000 - 507500), BUN 10,83 ± 3,51 mg/dl (9-12,75), kreatinin 0,43 ± 0,13mg/dl (0,34-0,55), albümin 42,67 ± 5,79 gr/dl (38-47) saptandı. Takipte böbrek tutulumu olan hastaların böbrek fonksiyon testleri normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 18,13 ± 22,43 mg/dl medyan (IQR) değeri 8,5 (4-25,75) mg/dl idi. ESR ortalama 25,58 ± 16,28 mm/sa (13- 34,75) saptandı.

Hastaların 7'sinde (%10,7) hematüri şeklinde 17'sinde (%26,1) nefritik düzeyde

proteinüri şeklinde ve 8'inde (%12,3) nefrotik düzeyde proteinüri şeklinde böbrek tutulumu gerçekleşti. Mevcut bulgularla HSPN tanısı konuldu. HSPN hastalarının 24 saatlik idrar tetkikinde proteinüri düzeyi medyan (IQR) değeri 31,741 (3-75,32) mg/m²/sa idi. İzlemede nefrotik düzeyde proteinürisi olan 8 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. (Sekiz hastadan üçünün kanı immünsüpresif tedavileri aldıktan sonra elde edilmiştir.) Böbrek biyopsisi yapılan hasta detaylı boyanma sonuçları ve ISKDC sınıflamasına göre HSP nefriti evreleri aşağıdaki tablo 11'de detaylı olarak verildi. Hastalardan ikisine dirençli proteinüri olması nedeni ile 2 kere biyopsi yapılmıştır.

Tablo 11 : HSPN olan hastaların detaylı böbrek biyopsi sonuçları

Meadow Evresi	Fibrinojen	IgG	IgA	IgM	C1q	C3c	Kappa	Lambda	Albümin	Yorum
1.Hasta (Meadow evre 2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Diffüz proliferatif glomerulonefrit, vaskülit ile uyumlu
2.Hasta (Meadow evre 3)	+	-	Membranöz ++	-	-	-	-	+/++	-	HSPN sınıf II
3.Hasta (Meadow evre 2)	-	Fokal +	Mezengiyal ++/+++	-	-	-	-	-	-	HSPN sınıf IIIa
4. Hasta (Meadow evre 4) 1. biyopsi	-	-	Mezengiyal ++/+++	-	-	-	-	Mezengiyal +	+	HSPN sınıf II
4. Hasta 2. biyopsi	-	-	Mezengiyal ++	-	-	-	-	Mezengiyal ++	++	HSPN Sınıf II
5. Hasta (Meadow evre 2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal
6.Hasta (Meadow evre 4) 1. biyopsi	+	+/-	Membranöz +	-	-	-	-	-	+	HSPN sınıf II
6. Hasta 2.biyopsi	Fokal lineer +	-	Mezengiyal ++	-	-	-	-	Mezengiyal +	+	HSPN Sınıf I
7. Hasta (Meadow evre 2)	-	-	Kapiller duvar ++/+++	-	-	+	-/+	-/+	-/+	Proliferatif glomerulonefrit, akut tubuler nekroz, vaskülit ile uyumlu
8.Hasta (Meadow evre 5)	fokal mezengiyal +	-	fokal mezengiyal-kapiller +	-	-	-	-	-	+	HSPN sınıf IIIa

Tanıda ve takipte böbrek tutulumu olmayan HSP tanılı 33 hastanın 12'si (%36,3) erkek, 21'i (%63,6) kızdı. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $6,24 \pm 2,72$ (4-7,5) yıl, medyan yaş 6'ydi. Böbrek tutulumu olmayan HSP hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $12,64 \pm 0,96$ gr/dl (12-12,9), lökosit sayısı $17353,03 \pm 3084,9$ mm³ (7775-12760), trombosit sayısı $348248,48 \pm 17104,9$ mm³ (33200-576000), BUN $10,52 \pm 4,15$ mg/dl (7,5-13,5), kreatinin $0,41 \pm 0,09$ mg/dl (0,36-0,47), albümin $42,64 \pm 4,68$ gr/dl (39-47) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama $10,09 \pm 16,71$ mg/dl medyan (IQR) değeri 2 (1-8,3) mg/dl idi.

HSPN hastaları ve nefrit saptanmayan hastalar arasında hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Böbrek tutulumu olan ve böbrek tutulumu olmayan HSP hastaları arasında yaş değerinde anlamlı fark saptandı.($p < 0,05$)

GİS tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavide HSP hastalarının 53'üne (%81,5) ibuprofen, 42'sine (%64,6) sistemik steroid, 1 hastaya pulse steroid ve kolşisin başlandı. Pulse steroide rağmen döküntülerin sebat etmesi üzerine kolşisin başlandı. Hastaların proteinürisi tamamen düzeldi. İki hastaya ise steroid ve azatiyopürin tedavisi verildi hastalardan birine ramipril tedavisi eklendi. İki hastada remisyonda olup takiplere devam etmektedir. Üç hastaya sırasıyla steroid, azatiyopürin ve mikofenalat mofetil (MMF) verildi hastalardan birine ramipril tedavisi eklendi. Hastalardan biri remisyonda olup birinin nefritik düzeyde proteinürisi devam etmekte ve üçüncü hastanın da nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmektedir. Bir hastaya ise pulse steroid, azatiyopürin, mikofenalat mofetil tedavileri verildi proteinüri dirençli seyretmesi nedeni ile 3 kez plazmaferez yapıldı ve 6 doz siklofosfomid verildi. Bu tedavilerle hastanın proteinürisi nefritik düzeye geriledi ancak hala devam etmektedir. Yukarıda bahsedilen 2 hasta dışında takipte 3 hastaya da proteinüri nedeni ile immünsüpresif tedavilerine ek olarak ramipril verildi. İki hastanın nefritik 1 hastanın nefrotik düzeyde toplamda 3 hastanın (%4,6) proteinürisi devam etmektedir.

Hastaların 9'ünde (%13,8) böbrek tutulumu, 11'ünde (%17,7) GİS ve ağır cilt tutulumu, 8'sinde (%12,3) ağır cilt tutulumu, 6'sinde (%9,2) şiddetli GİS tutulumu, 10

(%15) hastaya da şiddetli genital tutulum olması nedeni ile steroid tedavisi verildi. Steroid tedavisine yanıtız GİS ve böbrek tutulumu olan 8 hastaya (%12,3) ise steroid tedavisine ek olarak immunsupresif tedavi verildi. Sekiz hastaya karın ağrısı ve ailevi akdeniz ateşi (FMF) gen mutasyonun anlamlı gelmesi nedeniyle kolşisin başlandı

Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında yaş, hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı alan 12 hastanın takibinde FMF gen mutasyonu pozitif saptandı. İki hastamızda M680I homozigot pozitif, birinde FMF kliniği olması nedeni ile kolşisin başlandı. Dört hastamızda M694V heterozigot, E148Q heterozigot pozitif saptandı. Üç hastamızda FMF klinik olması nedeni ile kolşisin başlandı. İki hastamızda R202Q heterozigot mutasyon saptandı. Birinde FMF kliniği olması nedeni ile kolşisin başlandı. Bir hastamızda V726 homozigot mutasyon saptanması ve klinik gereklilik olması nedeni ile kolşisin başlandı. Bir hastamızda M694V heterozigot mutasyon saptandı. Hastamız kolşisin kullanmaktadır. Diğer bir hastamızda M694V, V726A mutasyonları heterozigot saptandı. Hastada perikardiyel efüzyon öyküsü olması ve tekrarlayan karın ağrısı tariflemesi nedeni ile kolşisin başlandı.

HSP tanısı alan hastaların 62'sinin (%95) takibinde şikayetleri ve proteinürisi geriledi, böbrek tutulumu olan hastaların proteinürisi ortalama 1-6 ay gibi değişken süre aralığında geriledi. Tedaviye dirençli olan ve azatiyoprin mikofenalat mofetil gibi tedaviler verilen 4 hastada proteinüri ortalama 6-8 ayda geriledi. İki hastanın proteinürisi kontrol altında kalması açısından ramipril tedavisini hala kullanmaktadır.

İki hasta iki defa HSP atağı ile tarafımıza başvurdu. İki atak arası süreler sırasıyla 2 yıl ve 4 yıl şeklindeydi. (Hastaların serum ve idrar örnekleri ikinci atak sırasında elde edilmiştir.)

Üç hasta döküntülerin inatçı seyretmesi nedeni ile tarafımıza başvurdu. İki hastaya sistemik steroid tedavileri bir hastaya kolşisin başlandı ve döküntüler zamanla tamamen düzeldi.

İki hasta karın ağrısı ve kusma nedeniyle tarafımıza başvurdu. Başvuru anında yapılan batın US invajinasyon ile uyumlu görüldü, invajinasyon açısından takip ve tedavi ile operasyon ihtiyacı olmadan klinikleri geriledi.

EPOr Otoantikör sonuçları

Hastalardan tanı anında elde edilen ve uygun koşullarda saklanan serum örneğinden ve idrar örneğinden ELISA yöntemi ile EPOr otoantikörü bakıldı. Böbrek tutulumu olmayan HSP hastaların serum örneklerinin EPOr otoantikör ortalama $627,15 \pm 173,06$ ng/L (521,673 - 694,5), saptandı. Aynı grup hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikör ortalama $656,04 \pm 206$ ng/L (509,5 - 735,5), saptandı. İdrar ve serum örnekleri incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi. HSPN olan hastalar değerlendirildiğinde serum örneklerinin EPOr otoantikör ortalama değeri $1211,89 \pm 508,12$ ng/L (697,617 - 1697,5), saptandı HSPN li hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikör ortalama $1478,35 \pm 302,42$ ng/L (1291,08375 - 1701,975), saptandı. İdrar ve serum örnekleri incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi. Kontrol grubu değerlendirildiğinde hastaların serum örneklerinin EPOr otoantikör ortalama $661 \pm 278,05$ ng/L (554 - 720,75), saptandı. Kontrol grubunun idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikör ortalama $661,4 \pm 218,52$ ng/L (524,5 - 805), saptandı. İdrar ve serum örnekleri incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi.

HSP olup böbrek tutulumu olmayan hasta grubunun serum örneklerinde EPOr otoantikör ortalama $627,15 \pm 173,06$ ng/L (521,673 - 694,5), iken HSPN grubunun serum örneklerinde EPOr otoantikör ortalama $1478,35 \pm 302,42$ ng/L (1291,08375 - 1701,975) şeklindeydi. İdrar örnekleri incelendiğinde böbrek tutulumu olmayan HSP grubunun EPOr $656,04 \pm 206$ ng/L (509,5 - 735,5) iken HSPN grubunun örneklerinde EPOr otoantikörü $1478,35 \pm 302,42$ ng/L (1291,08375 - 1701,975) şeklindeydi.

Tablo 12: EPOr Otoantikorı Sonuçları

		A.O ± S.S.	Med (IQR)	Min - Maks	p
EPOr otontikoru plazma	HSPN	1211,89 ± 508,12	1365,12 (697,617 - 1697,5)	430,21 - 1997,51	0.0001* (HSP ve HSPN, kontrol ve HSPN)
	HSP(böbrek tutulumu olmayan)	627,15 ± 173,06	662 (521,673 - 694,5)	322 - 997,51	
	Kontrol	661 ± 278,05	673 (554 - 720,75)	13 - 1698	
EPOr otontikoru idrar	HSPN	1478,35 ± 302,42	1625 (1291,08375 - 1701,975)	576 - 1712,46	0.0001* (HSP ve HSPN, kontrol ve HSPN)
	HSP(böbrek tutulumu olmayan)	656,04 ± 206	673 (509,5 - 735,5)	290 - 1151	
	Kontrol	661,4 ± 218,52	655,5 (524,5 - 805)	295 - 1290	

Tanıda böbrek tutulumu olmayan, takipte böbrek tutulumu olan HSP hastaların serum örneklerinin EPOr otoantikor ortalama $1158,26 \pm 504,66$ ng/L (430,21 - 1800,23) saptandı. Aynı grup hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikor ortalama $1512,69 \pm 298,25$ ng/L (576 - 1712,46), saptandı. İdrar ve serum örnekleri incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi. Tanıda böbrek tutulumu olan hastalar değerlendirildiğinde serum örneklerinin EPOr otoantikor ortalama değeri $1372,8 \pm 516,82$ ng/L (665,79 - 1997,51) saptandı HSPN li hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikor ortalama $1375,31 \pm 310,74$ ng/L (916,2 - 1708,36), saptandı.

TARTIŞMA

HSP, genelde alt ekstremitelerde lokalize olan palpabl purpura, artrit, artralji ile karakterize, GİS eklem ve böbrek tutulumuyla seyreden bir çocukluk çağı vaskülitidir. Çalışmamız, Türkiye'de HSP'nin demografik ve klinik özelliklerini değerlendiren EPOr otoantikör ile hastalık seyrini ve böbrek tutulumunu ilişkilendiren tek çalışmadır. HSP oluşumu en sık 3-15 yaşlar arasında görülür. HSP nin pik yaptığı yaşlar 5-7 yaşlardır.^{23,24,49} Çalışmamızda HSP yaş spektrumu 3-17 şeklinde iken pik yaptığı yaş 7 şeklindedir. Son çalışmalarda erkekler ve kızların birbirine oranı eşitken, merkezimizde kız erkek oranı 1,7 tespit edildi.⁶² İnvajinasyon ve şiddetli GİS tutulumu olan, hastaneye yatış gerektiren, yüksek doz steroid tedavisi ya da normal doz steroid tedavisi alması gereken çocukların böbrek tutulumunun anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü

HSP farklı mevsimlerde rastlanabilir. Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında rapor edilmiştir.^{24,100} Kore çalışmasında ilkbahar ve sonbahar mevsiminde en sık olduğu tespit edilmiştir.¹²⁰ Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde ilkbahar aylarında sık tespit edilmiştir.¹²⁰ Bizim çalışmamızda da en sık mart ve haziran aylarında saptandı. Mevsimsel olarak da en sık ilkbahar mevsiminde vakaların arttığı görüldü.

HSP etiyopatogenezi hala tam olarak bilinmemekle birlikte en sık tespit edilen etiyoloji üst solunum yolu enfeksiyonudur. En sık etken grub B streptokoklar olduğu düşünülmektedir. Ancak birçok bakteriyel ve viral etken de söz konusu olabilir.²⁸ Etkeni her zaman tespit etmek mümkün değildir. HSP nin mevsimsel dağılımında enfeksiyonların etken olduğu düşünülmektedir. Aşıların, beslenme alışkanlıklarının, alerjik reaksiyonların ve ilaçların da etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.⁶² Bizim çalışmamızda 17 hastada bilinen ÜSYE öyküsü 2 hastada otit öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastamızda aşı, farklı ilaç kullanımı ve allerji öyküsü yoktu.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı Tayvan çalışmasında hastane yatış oranı %40.5 saptanmıştır.²⁴ Korede yapılan büyük çalışma grubunda hastane yatış oranı %11.3 saptanmıştır.¹²¹ Çalışmamızda hastane yatış oranı %80 saptandı. Bunun nedeni olarak GİS tutulumu ve sosyal sebepler(etnik yapı, aile anksiyetesi gibi) olduğu düşünülmektedir.

HSP tanısında palpabl purpura en temel kriterdir. Peteşi ve ekimozlar da pupuraya eşlik edebilir. Sadece palpabl purpura ile HSP tanısı konulamaz. Ancak yaklaşık tüm hastalarda ilk ortaya çıkan tanısıl kriter palpabl purpuradır. En sık karşılaştığımız 2. kriter ise eklem tutulumudur.¹⁸ Paul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSP hastalarında Artrit ve artralji ortalama %50–80 sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.⁶² Fretzayas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %91.9 oranında artrit karşımıza çıkmaktadır.¹²² Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hastaların başvurusunda %100 döküntü, %62 eklem, %50 de GİS tutulumu vardı.¹¹ Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın başvuru anında %100 döküntü, %47 eklem, %23 de GİS tutulumu vardı.

HSP tanısı alan, hastalığın aktif döküntü döneminde başvuran ve ailesinden onam alınan hastaların hepsinden cilt biyopsisi yapıldı. Çalışmamızda cilt biyopsi yapılma oranı %90,5 (59 hasta) şeklindeydi. Tüm cilt biyopsi preparatları direk immunflorasan boyama ile incelendi. Cilt biyopsi preparatlarının DİF ile incelenmesi sonucu hastaların %4'ünde IgA pozitifliği, hastaların %37'sinde fibrinojen pozitifliği, hastaların %3'ünde IgM, hastaların %3 IgG pozitifliği saptandı. İki hastanın cilt biyopsisi 'lenfositik vaskülit' şeklinde yorumlandı. Bu beklenmeyen sonuçlar biyopsi esnasında yetersiz materyal alınmasına bağlandı. Girişgen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 71 IgAV hastasının cilt biyopsi sonuçları değerlendirilmiş; IgA ile birlikte fibrinojen birikimi %58, C3 birikimi %46, IgM ve/veya IgG birikimi %46 olarak saptanmıştır.¹³⁰ Cilt biyopsisi DİF incelemede C3, IgM, IgG ve fibrinojen birikimi ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır. Yüksel ve arkadaşlarının 60 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada cilt biyopsisi DİF incelemesinde IgA birikimine ek olarak fibrinoid nekroz, fibrinojen, eozinofil, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak; tanıda böbrek tutulumu olmayan takipte böbrek tutulumu olanlarda IgM birikiminin istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bizim çalışmamızda cilt biyopsisinde IgM birikimi olan hastalarla böbrek tutulumu arasında ilişki kurulamadı.

Artrit ve artralji en sık karşımıza çıkan ikinci sıklıkta klinik bulgudur. Olguların %50-80'inde görülmektedir.⁸⁰ Eklem tutulumu genellikle oligoartikülerdir. En sık diz, ayak bileği, kalça gibi alt ekstremitedeki büyük eklemler tutulur. Genellikle belirgin periartiküler şişlik, hassasiyet ve ağrı vardır; eritem ve eklem efüzyonu nadirdir. Bu dönemde eklem

hareketleri kısıtlıdır. Artırt sekel bırakmadan birkaç hafta içerisinde iyileşir. Eklem bulguları genellikle döküntüden önce iyileşir. Trnka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artrit ve artralji sıklığı % 75 olarak saptanmıştır.⁴⁹ Çalışmamızda 49 hastada(%75,3) eklem ağrısı şikayeti vardı. Eklem tutulumu olan %42,8 sadece artralji mevcutken, hastaların %57,1'inde (28 hasta) artralji ve artrit birlikteydi. Hastalarda en sık ayak bileğinde eklem şikayeti mevcuttu. Bu da hastalığın bası yerlerinde daha sık şikayete sebep olması ile ilişkilendirildi. HSP hastalarında üst ekstremitte tutulumu daha az görülmektedir. Hastalarımızda küçük eklem tutulumu yoktu.

Mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri GIS tutulumudur. GIS tutulumu döküntü görüldükten sonra 1 hafta içinde meydana gelir.²⁸ Karın ağrısı HSP hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisinde görülür.¹⁸ Genellikle diffüz karın ağrısı şeklindedir. Yemeklerden sonra karın ağrısı artar bazen bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistemdeki submukozal hemoraji ve barsak duvarındaki ödem ağrıya sebep olur. Diğer ciddi GIS komplikasyonlarından daha sık karşılaştığımız komplikasyon HSP hastalarının % 3-4'ünü etkileyen intusepsiyondur. Bu vakaların % 60'ında ince bağırsakla sınırlıdır. İntusepsiyonun klinik olarak kolik tarzda şiddetli karın ağrısı ve kusma ile karakterizedir. Diğer önemli gastrointestinal komplikasyonları; barsakta iskemik nekroz, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, akut akalkülöz kolesistit, serözit, hemorajik asit, ve hemorojik pankreatittir. Söz ettiğimiz GIS komplikasyonları intusepsiyonra kıyasla daha nadir görülür.^{49,55} Zaffanello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GIS tutulumu %51.3 saptanmıştır. Bunların dağılımı GIS kanama (28 hasta, %20.6), invajinasyon (6 hasta, %4.4), pankreatit (1 hasta, % 0.7) şeklindedir.¹²⁴ İnvajinasyon en sık cerrahiye sebep olan etkidir invajinasyon geliştiğinde cerrahi sıklığı %0.7–13.6 şeklindedir.¹²⁵ Hastalarımızın 2 tanesi şiddetli karın ağrısı ve kusma ile başvurmuştu. İki hastamızın batın ultrasonunda invajinasyon ile uyumlu target sign işareti görüldü. Çocuk cerrahi ile korele şekilde tedavisi düzenlenip operasyon ihtiyacı olmadan inavjinasyon spontan geriledi. Diğer nadir karşılaşılan GIS komplikasyonları vaka serimizde rastlanmadı. Şiddetli karın ağrısı şikayetleri olan hastaların erken evrede yapılan ultrasonu ile tanı erken koyulmakta ve cerrahi işlem sıklığı azalmaktadır.

Böbrek Tutulumu

HSP hastalarında en önemli tutulum böbrek tutulumudur. Hastalığın prognozunu böbrek tutulumu belirler. Böbrek tutulumu %20-60 sıklıkta görülür. Böbrek tutulumu olan hastaların % 85'i ilk 4 haftada, % 91'i ilk 6 haftada, % 97'si ilk 6 ayda meydana gelir.¹²⁶

Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranı %1-7 olarak bilinir.¹ Çocuklarda görülen sekonder glomerulonefritin en önemli sebebi HSPN'dir.^{38,56}

En yaygın böbrek bulgusu, genellikle hastalığın başlangıcından 4 hafta sonra gelişen izole mikroskopik hematüridir. Farklı şiddette proteinüri eşlik edebilir. Proteinüri nefrotik sendrom olarak ortaya çıkabilir.⁵⁸⁻⁶⁰

HSPN hastalarının tipik idrar bulguları hematüri ya da proteinüri şeklindedir. HSPN hastalarının yaklaşık %21 inde nefritik ya da nefrotik sendrom gelişir. Nefrotik ve nefritik sendromun birlikte görülmesi HSP nefritinde en ağır form olarak bilinmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riski %50'den fazladır. En hafif HSP nefriti olan Meadow'a göre evre 1 böbrek tutulumunda ise bu risk %5'in altındadır. Çalışmamızda 32 hastada (%49,2) böbrek tutulumu gelişmiştir. Hastaların 7'sinde (%10,7) hematüri, 17 hastada (% 26,1) nefritik düzeyde proteinüri, 8 hastada (%12,3) nefrotik düzeyde proteinüri görüldü. Tanıda böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 14tü. Erkek/kız oranı 1,6 şeklindeydi. Takipte böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 7,5 ve kız erkek oranı 1,7 şeklindeydi. Hastalarımızda böbrek tutulumu en erken 1. Günde en geç 98. görülmüş olup HSPN tanısı en geç tanı anından 4 ay sonra koyulmuştur.

Serum IgA düzeylerinin HSP'li hastaların % 50 - 70'inde yükseldiği ve daha yüksek düzeylerin böbrek tutulumu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁷²⁻⁷⁵

Akut faz reaktanlarında yükseklik olabilir ancak bu mevcut inflamasyon durumundan kaynaklı bir yüksekliktir. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), kanama zamanı ve trombosit sayısı genellikle normaldir. Çalışmamızda hastaların %49,2'sinde (32 hasta) CRP yüksekliği, %33,3'ünde (22 hasta) lökositoz, %29,2'sinde (19 hasta) trombositoz görüldü. Ülkemizde yapılan çalışmalarda %13-58 lökositoz, %5-36 trombositoz saptanmıştır. Trapani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda sedimentasyon yüksekliği % 57 saptanmıştır.⁸⁰

HSP genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaneye yatışı gerektiren hastalarda destekleyici tedavi yeterli olacaktır. Hastalara uygun diyet, yeterli oral ya da intravenöz hidrasyon, semptomatik ağrı tedavisi ve vital bulguların izlenmesi destek tedavisi için yeterlidir. Artrit / artralji genellikle steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlara iyi yanıt verir bu nedenle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) grubu artrit/artralji tedavisi için ilk seçimdir.⁸¹

NSAİİ tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal sistem kanama riski ile ilişkisi yoktur. Ancak böbrek fonksiyonu, hastaların hidrasyon durumu ve kan basıncı açısından yakın izlem gerektirir. Aktif gastrointestinal kanaması olan ve glomerülonefritli hastalarda bu ilaçların kullanımı trombositleri ve renal kan akımını olumsuz etkileyeceğinden dolayı kontrendikedir. İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlar bazı hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilmekte olup etkileri bakımından farkları yoktur.⁸²

Erken GCS tedavisinde karın ağrısı süresi kısa, intususepsiyon riski düşük, cerrahi müdahale riski az saptanmıştır.^{56,126} Klinik deneyimlere göre GCS tedavisi hızlı semptomatik tedavi sağlar.⁸¹ Ancak hastaların çoğu kendiliğinden iyileşir. Bu yüzden GCS tedavisi rutin önerilmez.¹²⁷

HSP nefritinin immünsüpresif tedavisi verilmesi planlanan, şiddetli böbrek tutulumu (nefrotik aralık proteinüri ve / veya ilerleyici böbrek yetmezliği) olan hastalarda immünsüpresif tedavi öncesinde biyopsi planlanmalıdır. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit veya nefrotik sendromu olan hastalarda (genellikle böbrek biyopsisinde hilallerin eşlik ettiği), pulse intravenöz metilprednizolonu takiben 3 ila 6 aylık oral steroid kürü en yaygın olarak kullanılır.⁸³

Yapılan son çalışmalarda siklosporin A(CsA) tedavisinin nefritte histolojik iyileşme sağladığı ve proteinüriyi önlediği gösterilmiştir.^{87,88}

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ'ler) veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) kullanımı yapılan son dönem çalışmalara dayanarak HSP nefritinin tedavisinde kullanılmaktadır.⁹⁴

HSPN in alternatif tedavi yöntemlerine bakacak olursak; MMF + düşük doz prednizon (0,4 -0,5 mg / kg) ile tam doz prednizon (0,8 ila 1,0 mg / kg) alan iki grup karşılaştırılmış

Tedavi grupları arasında 6. ve 28. ayda remisyon oranında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma MMF ile glukokortikoidin birlikte remisyonu indüklemek ve sürdürmekte kullanılabileceğini düşündürmüştür.⁶³

Rituximab ile ilgili, IgAV'li 22 yetişkinin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, Rituximab 24 ay boyunca ardışık dört hafta, haftada 375 mg/m² veya 2 hafta arayla 1000 mg doz halinde, tek başına veya diğer immünosupresif tedavilerle kombinasyon halinde uygulanmış, 20 hasta (% 91) remisyonu ulaşmış; Bu 20 kişiden 7'sinin ilerleyen zamanda hastalığı nüksetmiştir, ancak takipte böbrek fonksiyonları korunmuştur.^{38,57,79}

Siklosporin ile ilgili Nefrotik düzeyde proteinüri veya kresentik glomerülonefriti olan 24 çocuktan oluşan küçük bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış. Birinci gruba siklosporin 12 ay boyunca 5 mg/kg verilmiş ikinci gruba pulse metilprednizolon (üç aylık pulse tedavi) ardından 4 ay boyunca oral prednizon verilmiştir. Siklosporin ile tedavi edilen tüm hastaların nefrotik düzeydeki proteinürisi üç ay içinde düzelmiştir. Glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların yarısında düzelme olmuş.⁸⁸

Siklofosfamid, tek başına veya glukokortikoidlerle birlikte, IgAV nefritli hastalarda protein atılımını azaltıyor veya böbrek fonksiyonunu koruyor şeklinde bildiriler vardır. Ancak siklofosfamid daha çok IgAV'ye bağlı kresentik glomerülonefritte etkili kabul edilmektedir.^{84,128}

IVIG, IgA nefropatisi veya ağır proteinürisi olan ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) progresif bir düşüş olan IgAV nefriti olan az sayıda hastada başarıyla denenmiştir.¹²⁹

Plazmaferez, şiddetli, genellikle kresentik hastalığı ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği olan bir dizi hastada da kullanılmıştır. Glukokortikoidlerle eşzamanlı uygulanmasına bağlı olarak etkinliği belirsizdir ve potansiyel yan etkileri vardır.^{35,68}

Çalışmamızda hastaların %35'i (23 hasta) sadece ibuprofen ile izlenmiştir. Yüzde 24,6 'sına (16 hasta) şiddetli cilt tutulumu, %20'sine (13 hasta) skrotal tutulum nedeni ile 1-2 mg/kg/g den steroid tedavisi başlanmıştır. Hastaların %6,1'ine (4 hasta) 30 mg/kg/g den pulse metilprednisolon tedavisi uygulanmıştır. İki hastaya steroid ve azatiyopürin tedavisi, üç hastaya sırasıyla steroid, azatiyopürin ve mikofenalat mofetil tedavisi, bir hastaya ise pulse steroid,

azatiyoprin, mikofenalat mofetil tedavileri verildi. Bir hastanın immüsupresif tedavilere rağmen proteinürisi dirençli seyretmesi nedeni ile 3 kez plazmaferez yapıldı ve 6 doz siklofosomid verildi. Bu tedavilerle hastanın proteinürisi nefritik düzeye geriledi ancak hala devam etmektedir. Beş hastaya (%7,6) da proteinüri nedeni ile immüsupresif tedavilerine ek olarak ramipril verildi. Vaka serimizde bir hastamızın tanı anında nefrotik düzeyde proteinürisi tespit edilip bu nedenle böbrek biyopsisi yapılarak tedavilere rağmen nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmesi nedeni ile altta yatan ek hastalık taraması açısından 12. ayda tekrar böbrek biyopsisi yapıldı. İlk biyopsi sonucu ISKDC ye göre HSPN sınıf II saptanırken ikinci biyopsi sonucu HSPN sınıf IIIB saptanmıştır. Söz konusu hastamız düzenli takiplere gelmekte olup immüsupresif tedavilere rağmen nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmektedir. Hastamızın böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardadır. Bir diğer HSPN hastamıza tanı anında nefritik düzeyde proteinüri mevcut olup tanısının 7. Gününde nefrotik düzeyde proteinüri olması nedeni ile böbrek biyopsisi yapıldı ve ISKDC'ye göre HSPN sınıf II saptandı. Takipte immüsupresif tedavilere rağmen hastanın proteinürisi devam etmesi nedeni ile eşlik eden sistemik hastalıklar açısından ikinci defa böbrek biyopsisi yapıldı ve HSPN sınıf II olarak sonuçlandı. Hastanın immüsupresif tedavilerle ve ramipril tedavisi ile tanının 18. Ayında hasta remisyona girdi. Takipte immüsupresif tedavileri kesilerek sadece ramipril ile kontrollere devam etti. Takipte olan iki hastanın nefritik bir hastanın nefrotik düzeyde toplamda 3 hastanın (%4,6) proteinürisi devam etmektedir.

Eritropoetin(EPO) , hematopietin veya hemopietin olarak da bilinir, EPO 30400 dalton (Da) ağırlığında, glikoprotein yapılı, ağırlığının %40ının glikozile şekilde olduğu bir alfa globülin yapılı moleküldür. Hücrel hipoksi maruziyetinde esas olarak böbrek hücreleri tarafından salgılanır; kemik iliğinde eritropoezi uyarır. Herhangi bir hastalığa bağlı anemi söz konusu ise ya da yaygın hücrel hipoksi maruziyeti varsa serum EPO düzeyi yükselir. Eritropoietin böbrek interstisyel fibroblastlar tarafından üretilir. Ayrıca karaciğer perisinüzoidal hücreler de üretir. Karaciğer fetal ve perinatal dönemde EPO üretimi için asıl yerdir. Yetişkin dönemde asıl olarak böbrek EPO üretim yeridir. Eritropoietin, eritropoez için gereklidir. Hipoksi maruziyetinde böbrek, farklılaşmada CFU-E , proeritroblast ve bazofilik eritroblast alt kümelerini hedefleyerek eritropoez için eritropoietin üretir ve salgılar. Eritropoietin, eritrosit progenitörleri ve

öncül hücreleri apoptozdan ve hücre ölümünden koruyucu etkiye de sahiptir.

Eritropoietin, eritropoietin reseptörü (EPOr)ne bağlanınca etki gösterir. EPO, eritrosit progenitör yüzeyindeki EPOr'a bağlanır ve bir JAK2 sinyal kaskadı yolağını aktive eder.¹⁰⁸

Yetişkinlerde, EPO renal korteksteki peritübüler interstitial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca karaciğerde, ve beyin perisit hücrelerinde dalakta ve üreme organlarında da sentezlenir.¹⁰⁷ Hipoksi ile indüklenebilir faktörler oksijen ve demir varlığında proteozomlar tarafından sindirilir. Oksijen seviyeleri normalken GATA2 , EPO için promoter bölgeyi inhibe eder. Hipoksi esnasında GATA2 seviyeleri düşer EPO promoter bölge inhibisyonu kalkar ve EPO üretimi uyarılır.¹⁰⁸

EPO Reaktif oksijen molekülleri ve glutamat gibi moleküllerin üretimini sınırlandırır, vazospazmı geri döndürür, anjiyogenezi uyarır, apoptozu azaltır, inflamasyonu düzenler ve kök hücre iyileşmesini sağlar. EPO'nun, nöronlar üzerine koruyucu etkisinin bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile olduğu düşünülmektedir.⁵ EPO, EPOr üzerinde JAK-2'nin tirozin fosforilasyonunu indükleyerek bir dizi sinyal yolağının uyarılmasına neden olur. Bu sinyal mekanizmalarının beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin sitoprotektif etkileri ile ilişkilidir.¹⁰²

EPO'nun antipitotik etkisini apoptotik süreçte rol oynayan genlerin ekspresyonunun farklı düzenlenmesi yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. EPO anoksi ve serbest radikaller ile meydana gelmiş nöronal hasarda, hücre ölümü ile ilişkili bir seri hücrel yolağın uyarılmasını düzenlemektedir.¹⁰⁶ Nöronal EPOr aktivasyonu, N-metil-D-aspartat indüksiyonu veya JAK-2 ve NFκB arasındaki etkileşimin tetiklenmesiyle açığa çıkan NO aracılığıyla olan apoptozdan koruma sağlar.¹⁰³

NO aracılı salınan serbest radikallerin baskılanması veya bunların toksik etkilerinin engellenmesi EPO'nun nöroprotektif etkilerinin temelini oluşturur. Eritropoetin'in nöronlarda süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırdığı düşünülmektedir.¹⁰⁴

Eritropoetin ile neovaskülarizasyonu uyarır.¹⁰³ Eritropoetin mitozu uyarır ve endotelial ve mezengial hücrelerin aktivasyon ve farklılaşmasına neden olur. Yeni damar formasyonu ile EPO hedef hücrenin oksijen alımını artırır.¹⁰⁹

Diyabetik nöropatili hayvanlarda ve sinir kesisi sonrasında EPO verilmesinin periferik sinir liflerinin aksonlarının yenilenmesinde belirgin etkisi olduğu saptanmıştır.¹¹² Kùltùrlerde EPO'nun nöronal büyüme ve kesik sinir yolları üzerine nörotrofik etkisi olduğu gözlemlenmiştir.⁶⁸

Eritropoetin'in uzun süreli etki mekanizmalarından bir diğeri nörogenezi düzenlemesidir. Eritropoetin'in nöronal kök hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasının kontrolünde rol sahibi olabileceği düşünölmektedir.¹⁰⁴ Eritropoetin erken gelişim sırasında nörogenezisin uyarıcısıdır.¹¹⁵

Son yıllardaki çalışmalarda EPO'nun antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁴ EPO reseptörü otoantikor varlığında EPO hormonu reseptöre bağlanamaz. Reseptöre bağlanamayan EPO hormonu anti-apoptopik, sitoprotektif, antiinflamatuvar, nörojenik, nörotrofik etkilerini gösteremez. Diğerk tüm etkileri gibi böbrek koruyucu etkisi de ortadan kalkar.

Anti-EPOr antikorları ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Antikor birimi, standart bir eğri ile hesaplandı. Birim ng/L olarak kabul edildi.

Lupus hastalarının %50 sinde anemi görülür. Anemi etyolojisinde var olan kronik hastalık, kan kaybı, beslenme eksiklikleri, immün aracılı hastalıklar, miyelofibrozu, üremi, bazı ilaçlar, mikroanjiyopatik hemoliz, hipersplenizm, bulaşıcı hastalıklar ve miyelodisplazi rol oynar Aneminin immünolojik mekanizması ile ilgili olarak EPO'ya yanıtın bozulması sebep olur. EPO yanıtının bozulmasında EPO reseptörüne karşı otoantikorlar da rol alır EPO reseptörü eritroblastlarda, böbreklerde diğerk organlarda da bulunur Önceki in vitro ve in vivo çalışmalar EPO'nun EPO reseptörüne bağlanarak aneminin düzeltilmesi ve böbrek fonksiyonu koruyucu etkisini göstermiştir EPO reseptörü otoantikorlarının klinik önemini Lupus Nefritli hastalarda değerlendirilmiş. Bu çalışmada EPOr otoantikoru 46 hastanın 18'inde (%39) pozitif bulunmuş olup EPO reseptörü otoantikorlarının genel olarak hastalık aktivitesi, aktif renal lezyonlarla ve bozulmuş eritropoezde ilgili olduğu görölmüştür.¹³

Diyabetik hastalarda anemi yaygın olarak görülür Bunlar arasında başlıca nedenler demir ve eritropoetin eksiklikleridir. EPO reseptörü otoantikorları böbrek lezyonlarının ilerlemesinde ve diyabetik nefropatili hastalarda bozulmuş eritropoeze sebep olur.¹⁵Japon

hasta kohort grubunda lupus nefritli ve tip 2 DM'lu hastalarda başlangıçta EPO reseptörü otoantikörleri %23 oranında pozitif saptanmıştır, bu hastalarda böbrek fonksiyonun azalmasında daha yüksek riski ile ilişkili bulunmuştur. Çünkü EPO'nun böbrekte anti-inflamatuar etkisi vardır.¹⁴ Buna dayanarak, ANCA vaskülitli hastalarda serum EPO reseptörü otoantikörleri ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiş EPO reseptörü otoantikörleri 63 hastanın %11'inde pozitif bulunmuş ve böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile ilişkisi bulunmuştur.¹⁴ EPO reseptörünün ekspresyonu böbrek endotel hücreler ve tübüler epitel hücreleri tarafından yapılır. Yukarıda bahsedilen Lupus nefritli, ANCA ilişkili Vaskülit olup böbrek tutulumu olanlarda diyabetik nefropatili olan hastalarda EPO reseptörü otoantikörü pozitif bulunan hastalarda böbrek fonksiyonu daha kötü seyirli olmuş.¹³

Çalışmamızda EPOr antikoru varlığının EPO nun etkinliğini düşüreceğini bunun da böbrek koruyucu etkisini ortadan kaldıracakı hipoteziyle yola çıktık. Çalışmamızda hastalardan tanı anında elde edilen ve uygun koşullarda saklanan serum örneğinden ve idrar örneğinden ELISA yöntemi ile EPOr otoantikörü titresi baktık. Böbrek tutulumu olmayan HSP hastaların serum örneklerinin EPOr otoantikörü titresi ortalama $627,15 \pm 173,06$ ng/L saptandı. Böbrek tutulumu olmayan HSP'li hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikörü titresi ortalama $656,04 \pm 206$ ng/L saptandı. Böbrek tutulumu olmayan HSP hastalarının idrar ve serum örnekleri birbiriyle kıyaslanarak incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi. HSPN olan hastalar değerlendirildiğinde serum örneklerinin EPOr otoantikörü titresi ortalama $1211,89 \pm 508,12$ ng/L saptandı. HSPN li hastaların idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikörü titresi ortalama $1478,35 \pm 302,42$ ng/L saptandı. İdrar ve serum örnekleri kıyaslanarak incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi. Kontrol grubu değerlendirildiğinde hastaların serum örneklerinin EPOr otoantikörü titresi ortalama $661 \pm 278,05$ ng/L saptandı. Kontrol grubunun idrar örnekleri incelendiğinde EPOr otoantikörü titresi ortalama $661,4 \pm 218,52$ ng/L saptandı. İdrar ve serum örnekleri incelendiğinde birbirine paralel sonuçlar elde edildi.

HSP ve HSPN grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptandı. Böbrek tutulumu olmayan HSP hasta grubunun serum örneklerinde EPOr otoantikörü titresi medyan değeri 662 ng/L iken HSPN grubunun serum örneklerinde EPOr otoantikörü titresi medyan değeri 1365,12 ng/L şeklindeydi. İdrar örnekleri incelendiğinde HSP grubunun EPOr otoantikörü

titresi medyan değeri 673 ng/L HSPN grubunun örneklerinde EPOr otoantikoru titresi medyan değeri 1625 ng/L şeklindeydi.

Özetle; çalışmamızda EPOr antikor titresi böbrek tutulumu olmayan HSP grubunun serum örneklerinde ortalama $627,15 \pm 173,06$ ng/L idrar örneklerinde ortalama $656,04 \pm 206$ ng/L, HSPN grubunun serum örneklerinde ortalama $1211,89 \pm 508,12$ ng/L, idrar örneklerinde ortalama $1478,35 \pm 302,42$ ng/L, kontrol grubunun serum örneklerinde ortalama $661 \pm 278,05$ ng/L idrar örneklerinde ortalama $661,4 \pm 218,52$ ng/L titrede olması EPOr antikor titre yüksekliğinin HSP böbrek tutulumu açısından prediktif değer olabileceğini gösterdi. Yapılan çalışmalarda lupus nefritli hastaların serum örnekleri elde edilmiş ve lupusun böbrek tutulumu açısından anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde ANCA vaskülitli hastaların böbrek tutulumu olan hasta grubunda bakılan EPOr antikor pozitifliği yüksek saptanmış ve ANCA vaskülit grubunda da böbrek tutulumu açısından kıymetli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Diyabetik nefropatili hastalarda EPOr antikor serum pozitiflik oranı anlamlı pozitif saptanmış ve diyabetik nefropati için prediktif parametre olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza böbrek tutulumu olan hastalar ve böbrek tutulumu olmayan HSP hastalar ile kıyaslandığında hastanın serum ve idrar örneğinden EPOr antikor titre yüksekliği açısından anlamlı derecede farklılıklar tespit edilmiştir. ($p < 0,05$) Ayrıca böbrek tutulumu olan hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında serum ve idrar örneğinden EPOr antikor titre yüksekliği açısından anlamlı saptanmıştır. ($p < 0,05$)

Tablo 13: EPOr Otoantikoru Sonuçları

	Başvuruda ve takipte böbrek tutulumu olmayan HSP hastaları N: 33	Başvuruda böbrek tutulumu olan HSP hastaları N:8	İzlemde böbrek tutulumu geliştiren HSP hastaları N:24	Kontrol N:30	p
Serum EPOr antikor Ort ± SD ng/L	627,15 ± 173,06	1372,8 ± 516,82	1158,26 ± 504,66	661 ± 278,05	p<0,05
İdrar EPOr antikor Ort ± SD ng/L	656,04 ± 206	1375,31±310,74	1512,69 ± 298,25	661,4 ± 218,52	p<0,05

SONUÇLAR

- HSPN ve sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında EPOr antikor titresi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. (p<0,05)
- HSPN grubu ile HSP grubu kıyaslandığında EPOr antikor titresi oranı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek titrede saptanmıştır. (p<0,05)
- Böbrek tutulumu olmayan HSP hastaları ile HSPN hastaları yaş açısından kıyaslandığında böbrek tutulumu olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0,05)

KAYNAKLAR

1. Dyga, Katarzyna, and Maria Szczepańska. "IgA vasculitis with nephritis in children." *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* (2020).
2. Cakici, Evrim Kargin, et al. "MEFV gene mutations in children with Henoch--Schönlein purpura and their correlations--do mutations matter?." *Clinical rheumatology* 38.7 (2019): 1947-1952.
3. Henoch EH. Über eine eigenthümliche Form von Purpura. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1874; 11: 641–3
4. Li, Bowen, et al. "The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch--Schonlein purpura: A PRISMA-compliant meta-analysis." *Medicine* 98.3 (2019).
5. Oni, Louise, and Sunil Sampath. "Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)—advances and knowledge gaps." *Frontiers in pediatrics* 7 (2019): 257.
6. Schönlein JL. *Allgemeine und Specielle Pathologie und Therapie*, Vol. 2, 3rd edn. Würzburg: Herisau, 1837; 48.
7. Ataepour, Mehdi, et al. "Direct Immunofluorescence Results of the Skin Biopsy and Frequency of Systemic Involvement in Children with Henoch-Schonlein Purpura." *Fetal and pediatric pathology* 38.2 (2019): 121-126.
8. Rook A. William Heberden's cases of anaphylactoid purpura. *Arch. Dis. Child.* 1958; 33: 271.
9. Özdemir, Zeynep C., et al. "Hematologic Indices for Predicting Internal Organ Involvement in Henoch-Schönlein Purpura (IgA vasculitis)." *Journal of pediatric hematology/oncology* 42.1 (2020): e46-e49.
10. Kim, Jisup, et al. "Tubulointerstitial Infiltration of M2 Macrophages in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis Indicates the Presence of Glomerular Crescents and Bad Clinical Parameters." *BioMed research international* 2019 (2019).
11. Yüksel, Selçuk, et al. "Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch--Schönlein purpura?." *Pediatric Nephrology* 30.6 (2015): 969-974.
12. Elliott, Steve, et al. "Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression." *Blood* 107.5 (2006): 1892-1895.
13. Hara, Akinori, et al. "Effect of autoantibodies to erythropoietin receptor in systemic lupus erythematosus with biopsy-proven lupus nephritis." *The Journal of rheumatology* 43.7 (2016):1328-1334.

14. Tran, Trang Thi Thu, et al. "Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis." *Biomarkers* 25.2 (2020): 194-200.
15. Hara, Akinori, et al. "Clinical and pathological significance of autoantibodies to erythropoietin receptor in type 2 diabetic patients with CKD." *Kidney international reports* 3.1 (2018): 133-141.
16. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: diagnosis and management of Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2010;169(6):643-50.
17. García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:149-56
18. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, Buoncompagni A, Lazar C, Bilge I, Uziel Y, Rigante D, Cantarini L, Hilario MO, Silva CA, Alegria M, Norambuena X, Belot A, Berkun Y, Estrella AI, Olivieri AN, Alpigliani MG, Rumba I, Sztajn bok F, Tambic-Bukovac L, Breda L, Al-Mayouf S, Mihaylova D, Chasnyk V, Sengler C, Klein-Gitelman M, Djeddi D, Nuno L, Pruunsild C, Brunner J, Kondi A, Pagava K, Pederzoli S, Martini A, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials O (2010) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 69(5): 798-806. 798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
19. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. Philadelphia, 2001;569-79
20. Haycock G. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS et al. EDS. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* University Press. 1998;858-76
21. Robson W.L, Leung A. K. Henoch Schonlein purpura. *Adv Pediatr.* 1994;41:163-94
22. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med.* 1948;66:95-122
23. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR (2002) Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 360(9341):1197-1202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\) 11279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02) 11279-7)
24. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL (2005) A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 44(5):618-622. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh544>

25. Saulsbury ST. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 children and review of the literature. *Medicine* 1999; 78: 395–409.
26. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48: 1157–65.
27. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402–14
28. Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schönlein purpura. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2587–94
29. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatr. Nephrol.* 2011; 25: 7
30. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011; 80: 79–87.
31. Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch Schönlein purpura nephritis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20: 163–70.
32. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990; 271: 285–96.
33. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ et al. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 930–
34. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 78–87.
35. Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schoenlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol.* 1981 Sep;16(3):155-60. PMID: 7296974.
36. Jen HY, Chuang YH, Lin SC, Chiang BL, Yang YH. Increased ActaDV actaDV
Advances in dermatology and venereology *Acta DermatoVenereologica* 1166 L. E. Hetland et al. www.medicaljournals.se/acta serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 862–868.
37. Chang H, Zhang QY, Lin Y, Cheng N, Zhang SQ. Correlation of TLR2 and TLR4 expressions in peripheral blood mononuclear cells to Th1- and Th2-type immune responses in children with Henoch-Schonlein purpura. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13532–13539.
38. Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 679–689
39. HETLAND, Liv Eline, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta dermato-venereologica*, 2017, 97.10.

40. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999;401:921–3
41. Klein J, Sato A. The HLA system, second of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:782–6
42. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, et al. HLA-DRB1 association with Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:823–7
43. Ostergaard JR, Storm K, Lamm LU. Lack of association between HLA and Schoenlein-Henoch Purpura. *Tissue Antigens*. 1990;35:234–5
44. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE, et al. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2002;29:948–9.
45. Nathwani D, Laing RB, Smith CC, Edward N. Recurrent post-infective Henoch-Schonlein syndrome: a genetic influence related to HLA B35? *J Infect*. 1992;25:205–10.
46. Nyulassy S, Buc M, Sasinka M, Pavlovic M, Slugen I, Hirschová V, et al. The HLA system in glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977;7:319–23.
47. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, et al. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura: Increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):5-10
48. He X, Yu C, Zhao P, Ding Y, Liang X, Zhao Y, et al. The genetics of Henoch-Schonlein purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. (2013) 33:1387–95. doi: 10.1007/s00296-012-2661-4
49. Trnka, Peter. "Henoch-Schonlein purpura in children." *Journal of paediatrics and child health* 49.12 (2013): 995-1003.
50. Selçuk Yüksel, Edema frontal como primer signo en púrpura de Henoch-Schönlein, *Anales de Pediatría*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.07.007>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403322001904>
51. Johnson EF, Lehman JS, Wetter DA, Lohse CM, Tollefson MM. Henoch-Schonlein purpura and systemic disease in children: retrospective study of clinical findings, histopathology and direct immunofluorescence in 34 paediatric patients. *Br J Dermatol*. 2015; 172(5):1358–63.
52. Mao Y, Yin L, Huang H, Zhou Z, Chen T, Zhou W. Henoch-Schonlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement. *J Int Med Res*. 2014;42(4):355–9. doi:10.1177/0300060514530879
53. Topaloglu R, Bayrakci US, Cil B, Orhon D, Bakkaloglu A. Henoch-Schonlein purpura with high factor VII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence?. *Rheumatol Int*. 2008;28:935-37

54. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J. Paediatr. Child Health* 1998; 34: 405–9
55. Sohagia AB: Henoch-schonlein purpura- a case report report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2010:597-648
56. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, et al. Outcome of Henoch–Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol.* 2003;60(2):80–4
57. Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, Kanaoka T, Yoshida S, Wakui H, Oshikawa J, Nagahama K, Inayama Y, Tamura K, Toya Y, Umemura S. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2013;52(10):1079-83.
58. Belman AL, Leicher CR, Moshé SL et al. Neurologic manifestations of Schoenlein-Henoch purpura: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1985; 75: 687–92.
59. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 552–5.
60. Vats KR, Vats A, Kim Y et al. Henoch-Schönlein purpura and pulmonary hemorrhage: a report and literature review. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 530–4.
61. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K . Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:366-70
62. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. In *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th ed (Eds JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsey): Philadelphia, Saunders Elsevier Company. 2011;483-90
63. Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol.* 2012;36(3):271-7
64. Misra AK, Biswas A, Das SK, vd. İntraserebral kanamalı Henoch-Schonlein purpurası. *J Assoc Physicians Hindistan* 2004; 52: 833.
65. Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, vd. Ataksi ve periferik nöropati: Henoch-Schönlein purpurasında nadir görülen belirtiler. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1139.
66. Stefek B, Beck M, Ioffreda M, vd. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromlu Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr* 2015; 167: 1152.
67. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Henoch-Schönlein purpurasında akciğer tutulumu. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1151.

68. 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 Mar;33(3):427-33.
69. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Henoch-Schönlein purpurasında kanamalı akciğer hastalığı. *Pediatrics* 1992; 89: 1177.
70. Beşbaş N, Düzova A, Topaloğlu R, vd. Henoch-Schönlein purpuralı 6 yaşındaki erkek çocukta akciğer kanaması. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 293.
71. Muqit MM, Gallagher MJ, Gavin M, vd. Keratit ve granülomatöz anterior üveitli Henoch-Schönlein purpurası. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1221.
72. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, vd. Kuzeybatı İspanya'daki çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası: 20 yıllık bir epidemiyolojik ve klinik çalışma. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279.
73. Trygstad CW, Stiehm ER. Anafilaktoid purpurada yükselmiş serum IgA globulin. *Pediatrics* 1971; 47: 1023.
74. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. IgA nefropatisi ile Henoch-Schönlein purpura nefriti arasındaki fark nedir? *Kidney Int* 2001; 59: 823.
75. Lin Q, Min Y, Li Y, vd. Hipokomplementemili Henoch-Schönlein purpurası. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 801.
76. Williams H. Imaging and intussusception. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2008; 93: 30–6
77. Haas M. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the kidney*, Vol. 1, 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 423–86.
78. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1101–8.
79. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, Quattrocchio G, Ferro M, Mesiano P, Beltrame G, Roccatello D. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):186-192.
80. Trapani, Sandra, et al. "Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 35. No. 3. WB Saunders, 2005.
81. Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: management strategies in Henoch-Schönlein purpura. *Cleve. Clin. J. Med.* 1999; 66: 312–17.

82. Dedeoglu F, Kim S, Sundel R. Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis) Uptodate. [www.uptodate.com/contents/ Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura](http://www.uptodate.com/contents/Clinical-manifestations-and-diagnosis-of-Henoch-Schönlein-purpura). Last updated: Apr 08, 2013
83. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 238–43
84. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 51–6.
85. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adults patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010; 78: 495–502.
86. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1167–71.
87. Park JM, Won SC, Shin JI et al. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic range proteinuria. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 411–17.
88. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 2159–66
89. Heldrich FJ, Minkin S, Gatdula CL. Intravenous immunoglobulin in Henoch-Schönlein purpura: a case study. *Md Med. J.* 1993; 42: 577–9.
90. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H et al. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 244–8.
91. Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A et al. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schönlein purpura nephritis in children. *Nephron Extra* 2011; 1: 101–11.
92. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J. Pediatr.* 2009; 155: 136–9.
93. Du Y, Hou L, Zhao C et al. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 765–71.
94. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1880–8.
95. Delbet JD, Hogan J, Aoun B, et al. Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis without crescents. *Pediatr. Nephrol (Berlin, Germany)*. 2017;32(7):1193–9
96. Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, ve diğerleri. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda relapslar: Tek bir merkezden 417 hastanın analizi. *Tıp (Baltimore)* 2016; 95: e4217.
97. Lei WT, Tsai PL, Chu SH, vd. Ülke çapında 16 yıllık bir veritabanından çocuklarda tekrarlayan Henoch-Schönlein purpurası için insidans ve risk faktörleri. *Pediatr Rheumatol Çevrimiçi J* 2018; 16:25.

98. Lu S, Liu D, Xiao J, vd. Henoch-Schönlein purpura nefritli yetişkinler ve çocuklar arasında karşılaştırma. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 791.
99. Ozaltın F, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2004;23:426-29
100. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26:196-200
101. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In: Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000:728-29
102. Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell AP (November 2007). "Pathophysiology of anemia and erythrocytosis". *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. **64** (2): 139–58. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.06.006. PMID 17656101
103. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system.. *Brain Res*. 2004 Mar 12; 1000(1-2):19-31
104. Genc S, Köroğlu TF, Genc K. Erythropoietin as a novel neuroprotectant. *Restor Neurol Neurosci*. 2004; 22(2):105-19.
105. Johnson, David W., Colin Forman, and David A. Vesey. "Novel renoprotective actions of erythropoietin: new uses for an old hormone." *Nephrology* 11.4 (2006): 306-312.
106. Ghezzi P, Brines M. Erythropoietin as an antiapoptotic, tissueprotective cytokine. *Cell Death Differ*. 2004 Jul; 11 Suppl 1:S37-44.
107. Ji P (November 2016). "Pericytes: new EPO-producing cells in the brain". *Blood*. **128** (21): 2483–2485. doi:10.1182/blood-2016-10-743880. PMID 27884833.
108. FARRELL, Francis; LEE, Adrian. The erythropoietin receptor and its expression in tumor cells and other tissues. *The oncologist*, 2004, 9, Supplement 5: 18-30
109. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*. 2003 Oct; 33(10):891-6.
110. Hara A, Wada T. [A Novel Inhibitory Factor of Erythropoietin: Anti-Erythropoietin Receptor Antibody and Its Characteristics]. *Rinsho Byori*. 2017 Jan;65(1):100-105. Japanese. PMID: 30695518.
111. Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function
112. Campana WM, Myers RR. Exogenous erythropoietin protects against dorsal root ganglion apoptosis and pain following peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2003 Sep;

18(6):1497- 506.

113. Ehrenreich H, Degner D, Meller J, Brines M, B  h   M, Hasselblatt M, Woldt H, Falkai P, Knerlich F, Jacob S, von Ahsen N, Maier W, Br  ck W, R  ther E, Cerami A, Becker W, Sir  n AL. Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan; 9(1):42-54.

114. Lu GW, Yu S, Li RH, Cui XY, Gao CY. Hypoxic preconditioning: a novel intrinsic cytoprotective strategy. *Mol Neurobiol*. 2005; 31(1-3):255-71.

115-.Sugawa M, Sakurai Y, Ishikawa-Ieda Y, Suzuki H, Asou H. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Neurosci Res*. 2002 Dec; 44(4):391-403.

116. Yoshimura A, Misawa H. *Curr. Physiology and function of the erythropoietin receptor. Opin Hematol*. 1998 May; 5(3):171- 6.

117. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol*. 2008 Apr; 141(1):14-31

118. Cakir M, OrhanF,MunganI, Sonmez FM, AslanY,KalyoncuM, Erduran E, Gedik Y, Okten A (2006) Henoch-Schonlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 26(1):59–65. <https://doi.org/10.1179/146532806X90628>

119. Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT (2012) Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis* 6(4):269–274

120. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY (2018) Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schonlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)* 97(36): e12217. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012217>

121. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY (2018) Ten- year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schnlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci* 33(25):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174>

122. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P (2008) Henoch-Schonlein purpura: a long-term prospective study in Greek children. *J Clin Rheumatol* 14(6):324–331. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a240a>

123. Lippl F, Huber W, Werner M, Nekarda H, Berger H, Weigert N (2001) Life-threatening gastrointestinal bleeding due to a jejunal lesion of Henoch-Schonlein purpura. *Endoscopy* 33(9):811–813. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16529>

124. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M (2007) Therapy for children with henoch-schonlein purpura nephritis: a systematic review. *ScientificWorldJournal* 7:20–30. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.23> progressive HSP nephritis and nephritic-range proteinuria
125. Ebert EC (2008) Gastrointestinal manifestations of Henoch- Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci* 53(8):2011–2019. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0147-0>
126. Weiss PF (2012) Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin NAm* 59(2):407–423
127. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 120: 1079–87
128. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Apr;19(4):858-64
129. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994; 120:476
130. Girisgen İ, Sönmez F, Tataroglu C. The Evaluation of İmmün Deposits on Skin of the Patients with. Henoch Schönlein Purpura. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 2012;1:133-38