TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURASI TANISI ALAN HASTALARDA İNFLAMASYON, KOAGÜLASYON ve sEPCR'NİN ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma Şemsa ALTUGAN (ÇAYCI)

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesiha Ekim

2010 - ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURASI TANISI ALAN HASTALARDA İNFLAMASYON, KOAGÜLASYON ve sEPCR'NİN ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma Şemsa ALTUGAN (ÇAYCI)

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesiha Ekim

Bu tez, Ankara Ünversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Komisyonu tarafından 10B3330004 proje numarası ile desteklenmiştir

2010 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Henoch-Schönlein Purpurası Tanısı Alan Hastalarda İnflamasyon, Koagülasyon ve SEPCR'nin öneminin araştırılması " başlıklı
Dr. Fatma Şemsa Altugan Çaycı'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04 /10 / 2010

Prof. Dr. Mesiha EKİM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Zeynep Birsin ÖZÇAKAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı
Üye

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY **ii**
İÇİNDEKİLER **iii**
ÖNSÖZ **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ **viii**
TABLOLAR DİZİNİ **ix**
RESİMLER DİZİNİ **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Henoch-Schönlein Purpurası Tarihçesi 4
2.2. Henoch-Schönlein Purpurası Epidemiyolojisi 5
2.3. Henoch-Schönlein Purpurası Etiyoloji ve Patogenezi 6
2.3.1. Enfeksiyon ve HSP ilişkisi 6
2.3.2. İnflamatuar mediatör ve HSP ilişkisi 7
2.3.3. IgA ve HSP ilişkisi 9
2.3.4. Koagülasyon ve HSP ilişkisi 10
2.4. Koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde yer alan Protein C yolu 13
2.5. Henoch-Schönlein Purpurası Genetik Özellikleri 17
2.6. Henoch-Schönlein Purpurası Klinik Bulguları 18
2.6.1. Deri Bulguları 18
2.6.2. Eklem Bulguları 20
2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları 20
2.6.4. Böbrek Bulguları 22
2.6.5. Nörolojik Bulgular 25
2.6.6. Akciğer Bulguları 25
2.6.7. Testis Bulguları 26
2.6.8. Diğer Bulgular 26
2.7. Henoch-Schönlein Purpurası Laboratuvar Bulguları 27
2.8. Henoch-Schönlein Purpurası Histopatolojik Bulguları 31

2.9. Henoch-Schönlein Purpurasında Tanı 34
3. HASTALAR VE YÖNTEM 36
3.1. Hastalar 36
3.2. Yöntem 36
3.2.1. Belirlenen Klinik Özellikler, Laboratuvar Çalışması 36
3.3. İstatiksel Analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1 Demografik bulgular 42
4.2 Etiyoloji 43
4.3 Klinik bulgular 43
4.4 Laboratuvar bulguları 45
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 63
ÖZET 66
SUMMARY 68
KAYNAKLAR 70

ÖNSÖZ

Her konuda olduğu gibi bu çalışmada da değerli yardımlarını esirgemeyen ve görüşleriyle bana ışık tutan danışman hocam Prof. Dr. Mesiha Ekim'e, destek ve önerileri için Prof. Dr. Nejat Akar'a,

Çalışma verilerinin elde edilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya, Doç. Dr. Birsin Özçakar, Uzm. Dr. Aslı Kavaz, Uzm. Dr. Burcu Bulum'a ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bölümü, T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bölümü ve Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bölümünde çalışan tüm doktorlara,

Hasta ve kontrol verilerinin çalışılması ve değerlendirilmesinde emeği geçen başta Prof Dr. Nejat Akar olmak üzere, Biyolog Yonca Eğin, Hafize Gökçe ve İstatistik uzmanı Ahmet Gül'e,

Bu çalışmanın yapılmasında destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren başta eşim Gökhan Çaycı olmak üzere sevgili aileme en içten duygularla teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American Collage of Rheumatology
ADE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ANA	Anti-nükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
APC	Aktive protein C
APGN	Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
aPLA	Anti-fosfolipid antikoru
ASO	Anti-streptolizin O
C2	Kompleman 2
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CH50	Total hemolitik kompleman
CRP	C reaktif protein
EEG	Elektroensefalografi
EPCR	Endotel hücre protein C reseptörü
EÇH	Eritrosit çökme hızı
EULAR/PReS	European League against Rheumatism and Paediatric Rheumatology European Society
FV	Faktör V
FVIII	Faktör VIII
FXIII	Faktör XIII
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GIS	Gastrointestinal sistem
HLA	İnsan lökosit Antijen
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İntercellüler adezyon molekül
IgA	İmmünglobulin A
IgAIC	IgA immün kompleks
IgE	İmmünglobulin E

IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IL-1	İnterlökin 1
IL-1ra	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-2	İnterlökin2
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Childhood
IVIG	İntravenöz immünglobulin
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MKDH	Mixed konnektif doku hastalığı
PAI-1	Plazminogen aktivatör inhibitör-1
PAR-1	Proteaz aktive reseptör 1
PC	Protein C
PF-4	Platelet faktör-4
sEPCR	Soluble endotel hücre protein C reseptörü
SLE	Sistemik lupus eritematozis
TGF	Transforming growth faktör
TMD	Trombomodülin
TNF	Tümör nekrotizan faktör
ÜNT	Üre nefes testi
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VEGF	Vasküler endotel growth faktör
vWF	von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. EPCR, PC, trombin ve TMD ilişkisi 14
Şekil 2.2. EPCR'nin fonksiyonları 15
Şekil 2.3. sEPCR'nin fonksiyonları 16
Şekil 4.1. HSP'li hastaların mevsimsel dağılımı 42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. HSP nefritinin "*International Study of Kidney Disease in Childhood*" (ISKDC) sınıflandırması 33
Tablo 2.2. Henoch-Schönlein Purpurası ACR Tanı Kriterleri (1990) 35
Tablo 2.3. Henoch-Schönlein Purpurası EULAR/PReS Tanı Kriterleri 35
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri 42
Tablo 4.2. Hasta grubu yakınmalarının dağılımı 44
Tablo 4.3. Hasta grubundaki bireylerin yakınma ve klinik bulguları; idrar incelemesi, tam kan sayımı, serum kreatinin, EÇH, CRP, serum TGF-beta, IL-6, IL-2 değerleri, vWF, FVIII aktivitesi, TMD ve SEPCR laboratuvar değerleri
49
Tablo 4.4. Kontrol grubu serum vWF, FVIII aktivitesi, serum TGF-beta, IL-6, IL-2, sEPCR, TMD laboratuvar değerleri 50
Tablo 4.5. Hasta grubunda serum vWF aktivitesi ile FVIII aktivitesi, CRP arasındaki istatistiksel ilişki 51
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu arasında serum TGF-beta, IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması 51
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu arasında serum IL-2, sEPCR, TMD değerleri, FVIII, vWF aktivitesinin karşılaştırılması 51
Tablo 4.8. Hasta grubu trombin jenerasyon zamanı logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail değerleri 52
Tablo 4.9. Kontrol grubu trombin jenerasyon zamanı logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail değerleri 53
Tablo4.10. Hasta ve kontrol grubu arasında trombin jenerasyon zamanının karşılaştırılması 54

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. HSP'de görülen tipik döküntü 18

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP); küçük damarları etkileyen, klinikte nontrombositopenik purpura, artrit/artralji, gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu ve böbrek tutulumu ile karakterize sistemik bir vaskülittir (1-5). Henoch-Schönlein Purpurası çocukluk çağında en sık görülen lökositoklastik vaskülittir (6-10). Eski tanımlamalarda "*Anaflaktoid Purpura*", "*Purpura Rheumatica*", "*Peliosis Rheumatica*" olarak da adlandırılmıştır (7-10). Tanı; "*American Collage of Rheumatology*" (ACR) kriterleri (11) veya daha sonradan "*European League against Rheumatism and Paediatric Rheumatology European Society*" (EULAR/PReS) tarafından oluşturulan kriterlere göre konulur (12).

İnsidans, populasyona göre değişmekle birlikte 13,5/100.000- 21,7/100.000 arasındadır (13). Her yaşta görülsede esas olarak 5-15 yaş arasında görülür. Klinik bulgu olarak en sık deri tutulumu görülür (14-17). Çoğu kez palpe edilebilen purpura şeklinde ortaya çıkan deri lezyonları, başlıca gluteal bölge ve alt ekstremitelerde olmak üzere belirli bölgelerde yerleşim göstermektedir ve kısa zamanda kaybolmaktadır (5,6,18-20). Hastalık çoğunlukla kendi kendine düzelirken nadiren komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır ve uzun dönem prognoz böbrek tutulumunun derecesine bağlıdır (14-20). Böbrek tutulumu hastaların %20-100'ünde bildirilmiştir ve HSP nefriti %3-24 oranında böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (3,14,15). Bu nedenle HSP hastaları uzun süre izlenmelidir.

Hastalığın etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genelde tüm bilinen patojenlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Çocuklarda hastalığa en sık neden olan faktör enfeksiyonlardır (21). Bütün bunlara ek olarak, küçük damar duvarlarında immünglobulin A (IgA) depozitleri, polimorfonükleer nötrofillerin olması ve serum IgA ve proinflamatuar sitokin düzeylerinin akut dönemde artmış olması, başlangıçta enfeksiyon gibi

çevresel faktörlerle tetiklenen spesifik immün-aracılı olayı akla getirmektedir (21). Hastalık, enfeksiyonlar gibi değişik mukozal uyaranlara cevap olarak meydana gelmekte, mukozal B hücreleri uyarılarak kanda dolaşan dimerik IgA oluşmakta ve Ig sentezini kontrol eden normal T hücre kontrolü bozulmaktadır. IgA, daha sonra IgG, diğer proteinler ile etkileşir ve yüksek molekül ağırlıklı makromoleküller (immün kompleksler) oluşturur. Bu da kompleman sistemini aktive eder. Dolaşan IgA'nın bir kısmı etkilenen organda depolanmakta ve inflamatuar olayları başlatmaktadır. Bu immünopatolojik olaylar sonucu lökositoklastik vaskülit oluşmaktadır. Akut HSP'de, non-spesifik proinflamatuar sitokinler olan Tümör nekrotizan faktör (TNF)-alfa, Interlökin (IL)-6, IL-8, IL-2 düzeyleri artmaktadır (21). Ayrıca erken akut dönemde periferal nötrofil ve lenfositlerde apoptozisin arttığı böylece hastalıkta inflamasyonun kendini sınırladığı belirtilmektedir (22). Artmış vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) aktif HSP'de bildirilmiştir (21).

Bütün bu yapılan çalışmalar incelendiğinde HSP patogenezinde; "sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar, proangiogenez ve endotel bariyer koruyucu" fonksiyonların bozulmasının rol oynadığın düşündürmekle beraber HSP'da purpurik dermal lezyonların olması, trombozların olması, gastrointestinal subserozal kanama, akciğer ve merkezi sinir sistemi kanamalarının olması koagülasyon sisteminde de bir bozukluk olabileceğini düşündürmüştür (20-30).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda HSP hastalarında koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve fibrinolitik sistemde bozukluk olduğu saptanmıştır (23-33). Koagülasyon ve fibrinolitik sisteminde yer alan ve bu fonksiyonlara sahip protein C yoluna baktığımızda soluble endoletyal protein C reseptörü (sEPCR); endotel hasarına yol açan, inflamasyonu tetikleyen, prokoagülan, tromboza yatkınlık yaratan, apoptozise yol açan bir soluble endotelial hücre protein C reseptörüdür ve bu etkilerini birçok faktör aracılığı ile yapmaktadır (34-35).

Daha önceden yapılmış tüm çalışmalar göz önüne alındığında, bu çalışmada HSP etiyo-patogenezinde koagülasyon, inflamasyon ve sEPCR'nin rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Henoch-Schönlein Purpurası Tarihçesi

İlk defa 1801 yılında William Heberden tarafından; karın ağrısı, kusma, kanlı dışkı, eklem ağrısı, ödem, purpurik döküntü ve kanlı idrar bulguları olan 5 yaşında bir erkek çocuğu tanımlanmıştır (1). Daha sonra Johann Schönlein, 1832 yılında artrit ve purpurik döküntünün birlikte bulunduğuna dikkat çekmiş, bu durumun değişik bir antite olduğunu belirterek “Purpura Rheumatica, Peliosis Rheumatica, Purpura Rubra” olarak adlandırmıştır (2). Bundan yaklaşık 40 yıl sonra Edward Henoch, dört hastada GIS tutulumu tanımlamış ve 1899 yılında da sendromun komponentlerinin arasına böbrek tutulumunu eklemiştir (3-6).

Bu hastalıkla 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 (5). Bugün ise net bir allerjik nedenin saptanamaması nedeniyle hastalık “Henoch-Schönlein Purpurası” (HSP) olarak tanımlanmaktadır. Bazı bilim adamları tarafından ilk defa Schönlein tarafından tanımlandığı için “Schönlein-Henoch purpura” olarak da adlandırıla bilmektedir (5). Bu konuda Gairdner, 1948 yılında 12 hastada HSP’yi ayrıntılı bir şekilde tarif etmiş, klasik vaskülitik özelliklerini belirterek HSP patogenezinde β-hemolitik streptokok’un rol alabileceğini vurgulamıştır (7).

Altmışlı yıllarda yapılan çalışmalarla IgA’nın HSP patogenezinde önemli rolü olduğu anlaşılmış ve bu bir dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda renal mezangiyumda IgA depositlerinin olduğu, serum IgA düzeyinin arttığı, cilt damar duvarlarında IgA depositlerinin varlığı ve dolaşımda IgA içeren immünkomplekslerin olduğu saptanmıştır (5-10).

Yetmişli yıllardan itibaren HSP nefritine benzer klinik ve immunopatolojik özellikler gösteren ve IgA nefropatisi adı verilen bir klinik antite tanımlanmıştır. Yoshioka ve diğer araştırmacılar tarafından da her iki hastalığın yapısal olarak benzer glomeruler değişiklikler içerdiği, immunohistolojik olarak diffüz IgA depolanması gösterdiği bildirilmiştir (36-42).

"*The American Collage of Rheumatology*" (ACR) tarafından (1990) ve daha sonra EULAR/PReS (2005) tarafından HSP tanı kriterleri belirlenmiştir (11,12).

2.2. Henoch-Schönlein Purpurası Epidemiyolojisi

Henoch-Schönlein Purpurası, daha çok çocukları etkileyen; purpura, artrit/artralji, GIS ve böbrek tutulumu ile karakterize bir sistemik vaskülittir. Hastalık özellikle 5-15 yaş arasında görülmekle birlikte, iki yaş altı ve 20 yaş üzerinde nadiren saptanmaktadır (19). Hastaların %90'ı 10 yaşın altındadır (13). Yayınlarda rastlanan en küçük hasta yaşı 6 ay iken, en büyük hasta yaşı 86 olarak bildirilmiştir (5,20). İnsidansı ilk ve ikinci dekadda en üst düzeye çıkmaktadır. Yıllık insidans İrlanda ve Fransa verilerine göre çocuklarda 13,5/100.000 – 21,7/100.000 arasında değişmektedir (13). Henoch-Schönlein Purpurası birçok etnik grupta görülmekle birlikte Afrika kökenli Amerikalı'larda ve zencilerde nadirdir (13).

Japonyadan yapılan bir çalışma haricinde, çocuklarda hastalığın daha çok erkeklerde görüldüğü belirtilmektedir. Erkek/kız oranı 1,5-2/1'dir. Erişkinlerde kız ve erkeklerde hastalığın görülme oranı eşittir (13,19,20) .

Hastalık tüm yıl boyunca görülebilmesine rağmen, genellikle ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde daha sıktır. Henoch-Schönlein Purpurası olgularının %60'nın sonbahar-kış döneminde; %40'nın ise ilkbahar-yaz döneminde görüldüğü bildirilmiştir (13,19,20).

2.3. Henoch-Schönlein Purpurası Etiyoloji ve Patogenezi

Hastalığın etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genelde tüm bilinen patojenlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Çocuklarda hastalığa en sık neden olan faktör enfeksiyonlardır (21). Enfeksiyonların dışında patogenezde yer alan diğer nedenler arasında; kinidin, ranitidin, klaritromisin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonisti, asetil salisilik asit, karbidopa, levodopa, ampisilin, siprofloksasin, klorpromazin, penisilin, fenasetin, sulfonamid, tetrasiklin, eritromisin, aspirin, iyot, tiyazid, finidin, fenotiyazin, griseofulvin, ampisilin, klorpromazin, spiromisin, aspirin, difenilhidantoin, sefuroksim, metoklopramid, simetidin, difenilhidantoin, griseofulvin gibi ilaçlar (43,44); böcek sokmaları, aşılar, künt travma; süt, yumurta, buğday, çikolata, fasulye, balık, patates ve domates gibi besinler; alkol ve yün gibi allerjenler yer almaktadır (45-47).

Bütün bunlara ek olarak, küçük damar duvarlarında IgA depozitleri, polimorfonükleer nötrofillerin olması ve serum IgA ve proinflamatuar sitokin düzeylerinin akut dönemde artmış olması, başlangıçta enfeksiyon gibi çevresel faktörlerle tetiklenen spesifik immün-aracılı olayı akla getirmektedir (21) .

2.3.1. Enfeksiyon ve HSP ilişkisi

Değişik oranda enfeksiyon ajanları HSP'nin potansiyel tetikleyicileri olarak bildirilmiştir. Henoch-Schönlein Purpurası olgularında %33-66 oranında enfeksiyon öyküsü bulunmakta ve bu enfeksiyonların %90'ını geçirilmiş veya geçirilmekte olan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) oluşturmaktadır (5,48-50). Genellikle hastalığın başlangıcından bir ile üç hafta önce geçirilmiş ÜSYE öyküsü mevcuttur. Ayrıca hastaların %10-30'unun boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok saptanmıştır (20). Bununla birlikte Bywaters ve Ayoub tarafından yapılan çalışmalarda diğer mikroorganizmalara ait

enfeksiyonlar, çevre ve konak faktörlerinin de önemli rol oynadığı belirtilmiştir (49,50). Enfeksiyona neden olan diğer mikroorganizmalar içinde; Parvo virus B19, Varicella, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Herpes simplex virüs, İnsan immün-yetmezlik virüsü, Ebstein Barr virüs, Mycoplazma pneumonia, Streptokok alt grupları, Salmonella enfeksiyonu, Shigella enfeksiyonu, Staphylococcus aureus ve Helicobacter pylori, Campylobakter jejuni, Toxocara canis, Entomoeba histolitica, Yersinia yer almaktadır (53-61).

İnfeksiyon ile tetiklenmede 4 patojenik mekanizma hipotezi belirtilmektedir (21).

1) Moleküler benzerlik hipotezi: Mikroorganizmalar, insan küçük damarları ile benzer epitopları paylaşır. Bu patojenlerin invaze olması ile hücresel ve humoral immün cevap başlar ve damarlar ile reaksiyona girer
2) Seyirci aktivasyon hipotezi: Patojen başlangıçta, hücre ve doku hasarı oluşturan non-spesifik inflamasyon başlatır. Daha sonra sekestre otoantijenler gelişir.
3) Kendini değiştirme hipotezi: İnvazif mikroorganizmalar, doğrudan vasküler protein ile reaksiyona girer ve neo-antijen oluşturur. Daha sonra immün reaksiyon aktive olur.
4) Süperantijen hipotezi: Streptokok gibi bazı bakteriler ve virusler süperantijen taşımaktadırlar ve bunlar direkt aktive T hücreleri ile etkileşir.

Sonuç olarak HSP gelişimi için tek bir ortak antijen yoktur.

2.3.2. İnflamatuar mediatör ve HSP ilişkisi

Henoch-Schönlein Purpurasında, sitokin değerleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. TNF-alfa; monosit/makrofaj ve böbrekteki renal mesangial ve epitelyal hücrelerden oluşan potent bir proinflamatuar sitokindir ve salgılanan TNF-alfa, renal endotel ve mesangial hücrelerde değişikliği tetikleyebilmektedir. TNF-alfa ayrıca IL-1-beta, monosit kemoatraktan

protein-1, Transforming–Growth faktör (TGF)-beta gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve growth faktörlerin salınımını uyarır (62). Yapılan bir çalışmada HSP'de **serumda** TNF-alfa artışı saptanmış ve vasküler hasarda TNF-alfanın rol aldığı belirtilmiştir (62). Bunun dışında Wu ve arkadaşları (63), HSP nefritinde **idrarda** TNF-alfa ve IL-1-beta atılımını yüksek saptarken, **serumda** TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-12'i normal saptamışlardır. Carlo ve arkadaşları (64) ise IL-2 ve TNF-alfa düzeylerini hastalığın başlangıcında, kontrol grubu ve hastalığın 6. ayındaki izlemine göre daha yüksek saptamışdır. Diğer yapılan çalışmalarda Beşbaş ve arkadaşları (65) HSP'ın akut döneminde **serum** TNF-alfa'ı yüksek bulurken IL-1'i normal bulmuşlar; etkilenen cilt bölgesinde de TNF'i ve daha az yoğunlukta da IL-1 ve IL-6'da boyanmada artış saptamışlardır. Lin ve arkadaşları ise hastalığın akut döneminde IL-6 düzeyini anlamlı dercede yüksek saptamıştır (66). Gattorno ve arkadaşları da (67) HSP ve kotrol grubunda TNF-alfa veya soluble TNF reseptör düzeylerini arasında fark saptamamışlardır. Tae-Sun Ha (62) tarafından yapılan çalışmada da HSP'de akut dönemde konvalesan döneme göre TNF-alfada artış olduğu; böbrek tutulumunda bu artışın böbrek tutulumu olmayanlara göre anlamlı olduğu vurgulanmış ve bütün bunların sonucunda serum TNF-alfa düzeyinin HSP nefritinin hastalık aktivitesinin izlenmesinde bir marker olabileceği öne sürülmüştür.

Multifonksiyonel bir kemokin olan ve IgA yapımı için anahtar faktör olan **TGF-beta**'nın akut dönemde arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (21). Bütün bu sitokinlerle ilgili değişik sonuçların olması göz önüne alındığında daha fazla çalışmaya gerek olduğu görülmektedir.

Apoptozis, inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli role sahiptir. Vaskülitlerde ve birçok inflamatuar hastalıklarda, inflamatuar hücrelerin persistan aktivasyonu ve birikimi; doku hasarına, doku yapısının bozulmasına ve fibroproliferatif cevaba yol açarak organ disfonksiyonuna neden olur. Bu nedenle birçok vaskülit ve inflamatuar hastalıkta apoptozisin bozulduğu ve

bunun bir patogenetik mekanizma olduğu düşünülmektedir. HSP'de akut dönemde periferal nötrofil ve lenfositlerde apoptozisin arttığı böylece inflamasyonun kendini sınırladığı belirtilmektedir (22).

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF); selektif endotel büyüme faktörüdür ve mikrovasküler geçirgenliği arttırır. Endotel hücreleri, makrofaj, fibroblast, düz kas hücreleri gibi değişik hücrelerden yapılır. Bu faktör **angiogenezis** için anahtar role sahiptir. Artmış VEGF aktif HSP'de bildirildiği gibi; Kawasaki, Behçet, Wegener granülomatozis gibi sistemik vaskülitlerde de bildirilmiştir (21).

Dokularda, permeabilitesi artan damar duvarında IgA içeren dolaşan immün kompleksler birikerek lökositler için kemotaksisi aktive eder. İnflamasyon bölgesine lökositlerin gidişi için adezyon molekülleri önemli role sahiptir. Adezyon moleküllerinin HSP üzerine etkisini gösteren çalışmalarda; akut dönemde, E-selektin, intercellüler adezyon molekül (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekül (VCAM-1) de artışın olduğu gösterilmiştir (32,68).

2.3.3. IgA ve HSP ilişkisi

Henoch-Schönlein Purpurası'nın, immünpatogenezinde öne sürülen çeşitli faktörler vardır. Bunlar; artmış IgA konsantrasyonu, dolaşan IgA immün komplekslerin varlığı, IgA romatoid faktör, IgA fibronektin kompleksi, IgA içeren periferik kan lenfositleri, IgA oluşumunu içeren immüno regülatör anormallikler olarak sayılabilir (23).

IgA iki subgruptan oluşmaktadır: IgA1 ve IgA2. IgA1, serum IgA'nın %80-%90'ını oluşturmaktadır. HSP hastalığında IgA1'i etkileyen anormallikler mevcuttur. IgA1 ve IgA2 arasındaki önemli bir fark IgA1'in ağır zincirinde glikolizasyonu sağlayan "esas bölgenin" varlığıdır. İki çalışmada HSP'li hastalarda IgA1 deki O-bağlı oligosakkaridde anormallikler olduğu saptanmıştır (13).

Hastalık enfeksiyonlar gibi değişik mukozal uyaranlara cevap olarak meydana gelmektedir. Mukozal B hücreleri uyarılarak kanda dolaşan dimerik IgA oluşmakta ve Ig sentezini kontrol eden normal T hücre kontrolü bozulmaktadır. IgA daha sonra IgG ve diğer proteinler ile etkileşir ve yüksek molekül ağırlıklı makromoleküller (immün kompleksler) oluşturur. Bu da kompleman sistemini aktive eder. Bazı bilim adamları tarafından serum IgA ve IgA immün komplekslerin (IgAIC) hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşan IgA'nın bir kısmı etkilenen organda depolanmakta ve enflamatuvar olayları başlatmaktadır. Bu immünopatolojik olaylar sonucu lökositoklastik vaskülit oluşmaktadır. Çoğu hastada zamanla kontrol mekanizması tekrar oluşmakta ve klinikte tamamen düzelme görülebilmektedir (5,13,37,41,42).

IgA immün kompleks oluşumunda rol alan ve HSP nefritine yol açan IgA nitelik anormallikleri; anti alfa galaktozil ve romatoid faktör aktivitesi olan IgA dır (5). Bu komplekslerin içinde yer alan IgG, fibronektin, IgA'nın; hastalığın akut fazından ve hematürik epizotundan sorumlu olduğu belirtilmiştir. IgA kompleksi öncelikle karaciğerden elimine edilmektedir. Bu eliminasyon IgA'nın hepatosit reseptörlerine bağlanmasıyla oluşmaktadır. Bu hepatik klirens, dolaşımda IgAIC artışını ve böbrek gibi organlarda birikimini engellemektedir. IgA immün kompleks plazma düzeyinde artış, artmış oluşum veya klirensin azalması ya da her iki nedenle olabilmektedir. IgA immün kompleks klirensi, içeriğindeki immün komplekslere veya mononükleer fagositer sistem fonksiyonlarına bağlıdır. HSP nefritinde bu mekanizmaların dışında mononükleer fagositlerdeki fibronektin reseptör fonksiyonunda azalma görülmektedir (36-42).

2.3.4. Koagülasyon ve HSP ilişkisi

Henoch-Schönlein Purpurasında purpurik dermal lezyonların olması, trombozların olması, gastrointestinal subserozal kanama, akciğer ve merkezi sinir sistemi kanamalarının olması koagülasyon sisteminde de bir bozukluk

olabileceğini düşündürmüştür. Henoch-Schönlein Purpurasında rutin koagülasyon testleri genellikle normaldir. Bununla beraber bazı çalışmalarda faktör XIII (FXIII) düzeyinde düşüklük, kapiller rezistansta hafif azalma ve trombosit fonksiyonunda kazanılmış bozukluk saptanmıştır. Üstelik son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok HSP hastalarında koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve fibrinolitik sistemde bozukluk olduğu vurgulanmıştır (24-31).

Yapılan bir çalışmada HSP'de aktive koagülasyon sistemi göstergesi olan D-dimerin (fibrin yıkım ürünleri) arttığı gösterilmiş ve ağır olgularda fibrinojen ve fibrin stabilize edici FXIII'ün parallel azalması, koagülasyon ürünlerinin tüketilmesi ile açıklanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hiperfibrinoliz bulgularının sadece ağır HSP'da değil daha hafif olgularda da olabileceği belirtilmiştir (25). Bu yüzden **vaskülitin neden olduğu endotel hasarı ve rutin koagülasyon yöntemleri ile gösterilemeyen lokal koagülasyon aktivasyonunun** HSP'de karakteristik olduğu vurgulanmıştır (25). Başka çalışmalarda bu endotel hasarı göstergesinin, artmış **von Willebrand faktör (vWF) ve soluble trombomodulin (TMD) olduğu belirtilmiş; vWF ile TNF-alfa ve vWF ile C reaktif protein (CRP) arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (32,64). Bu konuda yapılan çalışmalarda vWF'ün normal saptanması, HSP'nin ciddi sistemik tutulumu olmayan hafif formlar olmasına bağlanmıştır (28,32,64).** Ayrıca HSP'de ve nefritli hastalarda TMD'in arttığını gösteren çalışmalar olsada bazı çalışmalarda TMD düzeyi normal saptanmıştır ve bunun nedeni olarak böbrek tutulumu olan hasta sayısının az olması belirtilmiştir (64). Koagülasyon sistemiyle ilgili 2 hipotez ileri sürülmektedir (25).

1) Dolaşan immün kompleksler, venöz endotel hücrelerine etki eder ve endotel üzerindeki fibrin film tabakasını değiştiren veya çözen plazminogen proaktivatörlerini serbest bırakır. Bu başlangıç hiperfibrinolitik faz sonucu, plazminojen proaktivatör serbest kalımı durur ve intravasküler ve perivasküler bölgede fibrin depositleri artar.

Bu da iskemi ve dokularda nekroza neden olarak daha fazla koagülasyon – fibrinolitik sistem aktivasyonuna neden olur.

2) İnflamatuar veya hasarlı dokudan salınan plazmin gibi proteolitik enzimler, koagülasyon sisteminde FXIII gibi faktörleri azaltır. Tam olarak stabilize olmayan fibrin pıhtıları oluşur ve fibrinolitik atağı başlatır. Bu hipotez D-dimer yüksekliği ve normal fibrin monomerlerini açıklamaktadır.

Henoch-Schönlein Purpura'da kanama riskinin artması; anormal trombosit agregasyonu, endotel hasarı, FXIII ve protrombin azalmasına bağlanmıştır (29,30).

Henoch-Schönlein Purpurasında nadir de olsa trombozlar bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak **faktör VIII (FVIII)**, **homosistein ve TNF-alfa** artışının olabileceği ileri sürülmüştür (24,3,69). HSP'de TNF-alfa artmakta ve endoteldeki birçok değişiklik oluşmaktadır. TNF-alfa, antikoagülan mekanizmayı inhibe etmekte, trombotik olaylara yol açmakta, membran trombomodülini azaltmaktadır (64). Bununla birlikte HSP'de anti-trombin III ve plazminogenin azaldığı; fibrin monomer komplekslerinin arttığı saptanmıştır (28). Bütün bu bulgular HSP'nin kendisinin bir **protrombotik** durum olduğunu düşündürmektedir (28). Bu şekilde trombozlu HSP hastaların belirtilmesi ve Koreli HSP'li hastada Lupus antikoagülanı ve IgM anti-fosfolipid antikorunun (aPLA) pozitif olması; HSP'da tromboz açısından daha ileri çalışmalara gerek olduğunu vurgulamıştır (70).

Bütün bu yapılan çalışmalar incelendiğinde ve HSP'de değişik klinik bulguların olması da gözönünde bulundurulduğunda; HSP patogenezinde; "sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar, proangiogenez ve endotel bariyer koruyucu" fonksiyonların bozulmasının rol oynadığı ve koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde değişiklik olduğu görülmektedir.

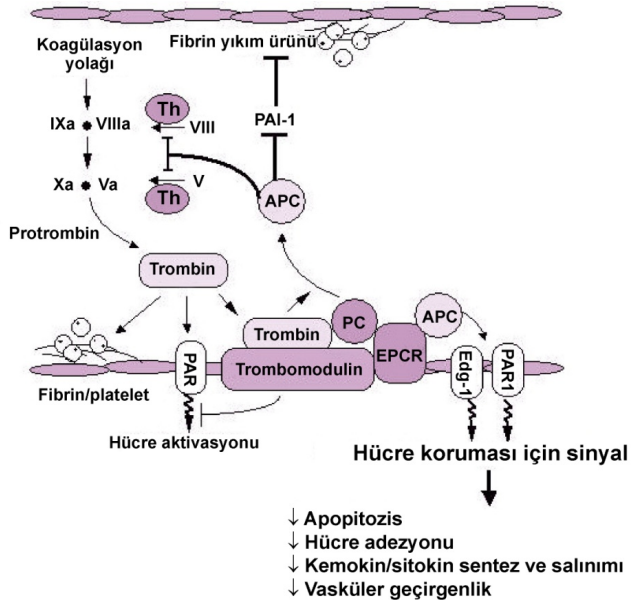
2.4. Koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde yer alan Protein C yolu

Koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde yer alan ve bu fonksiyonlara sahip **Antikoagülan protein C (PC)** koagülasyon ve inflamasyonun düzenlenmesinde major role sahiptir (34,35,71). Protein C; karaciğerden yapılan K-Vitamini bağımlı bir plazma proteinidir ve **eksikliğinde venoz tromboz veya neonatal purpura fulminans gözlenmektedir** (35). Protein C, endotel yüzeyinde trombinin, TMD'e bağlanmasıyla aktif hale (APC) gelir (34,35).

Trombomodülin, birçok hücrede ve dokuda bulunan bir vasküler endotel hücre reseptörüdür. Küçük damar ve kapillerlerde yüksek oranda bulunur. Bu yüzden PC aktivasyonunun bu bölgelerde daha fazla olduğu düşünülmektedir (72). Buna rağmen herediter Protein C ve S eksikliğinde sadece mikrosirkülasyonda değil düşük TMD yoğunluğuna sahip daha büyük damarlarda da etkilenme görülmektedir. Bu çelişki, PC için spesifik olan endotel hücre reseptörünün (EPCR) bulunması ile çözülmüştür (72).

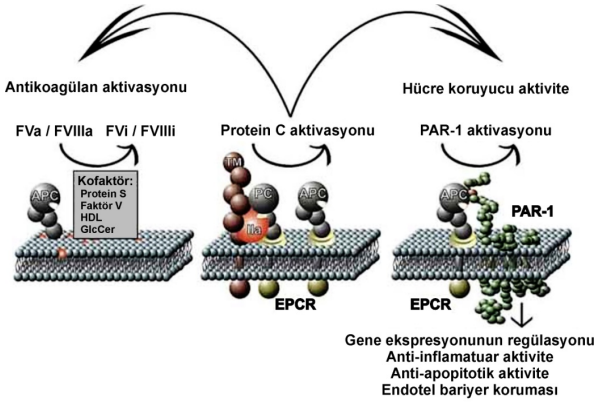
Endotel protein C reseptörü; endotel hücre spesifik olup, PC ve aktive protein C (APC) için çok selektif ve yüksek afiniteye sahiptir (73). Endotel protein C reseptörü; aort endotel hücreleri dışında monosit, CD56+ natural killer hücreleri, nötrofil ve eozinofiller, immatür hematopoetik kök hücreleri, beyin kapiller endotel hücreleri, sistemik vasküler düz kas hücreleri ve akciğer pnömositlerinde eksprese edilmektedir (34,73). Endotel protein C reseptörü, endotel yüzeyinde PC'i bağlar ve trombin-TMD kompleksine sunar, TMD'e bağlı trombin; PC'i proteolize ederek APC haline getirir (68). Bu PC'nin trombin-TMD kompleksi ile aktif hale gelmesi; PC'nin EPCR'e bağlanması ile yaklaşık 20 kat artar. Platelet faktör 4 (PF4) de PC'de yapısal değişikliğe yol açarak PC'nin trombin-TMD afinitesini arttırır (35). Aktive protein C'nin birbirinden bağımsız **antikoagülan ve hücresel etkileri** vardır (71-73).

Aktive protein C; Protein S, yüksek dansiteli lipoprotein, fosfotidilserin, kardiyolipin yardımıyla FVa ve FVIIIa inaktivasyonuna neden olarak **antikoagülan** etki oluşturur (71-76). Ayrıca plazminogen aktivatör inhibitör-1'i (PAI–1) nötralize ederek **fibrinolitik aktiviteye** neden olmaktadır (35) (Şekil 2.1) (71).



Şekil 2.1. EPCR, PC, trombin ve TMD ilişkisi (PC, trombin (Th)/TMD kompleksi sayesinde aktif şekle döner (APC) ve FVa ve FVIIIa'yı inaktif ederek trombin jenerasyonunu engeller. Hücre koruması için ise APC'nin EPCR, Edg-1,PAR1'e ihtiyaç vardır.)

Aktive protein C'nin endotel üzerindeki hücresel fonksiyonunda; EPCR ve Proteaz aktive reseptör 1'e (PAR–1) ihtiyaç vardır. Böylece APC'nin **sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar, proangiogenez ve endotel bariyer koruyucu** etkisi sağlanır. Endotel protein C reseptör ayrıca trombin ile olan PC'nin endojen fizyolojik aktivasyonunu düzenler (71-75). Şekil 2.2'de EPCR'nin fonksiyonları görülmektedir (75).



Şekil 2.2. EPCR'nin fonksiyonları

Endotel protein C reseptör sinyali direkt veya indirekt (trombin jenerasyonunu azaltır) olarak **inflamasyonu azaltır** (67,69). Bu, **APC'nin inflamatuar mediatör, sitokin salınımını inhibe etmesi (IL-1, IL-6) ve TNF-alfa aracılı vasküler adezyon molekülleri ekspresyonunu azaltması** ile sağlanan lökosit adezyon ve lökosit hücre infiltrasyonunun engellemesi ile oluşmaktadır (74,75). Trombomodülin ve trombinin proinflamatuar etkisi de vardır (74).

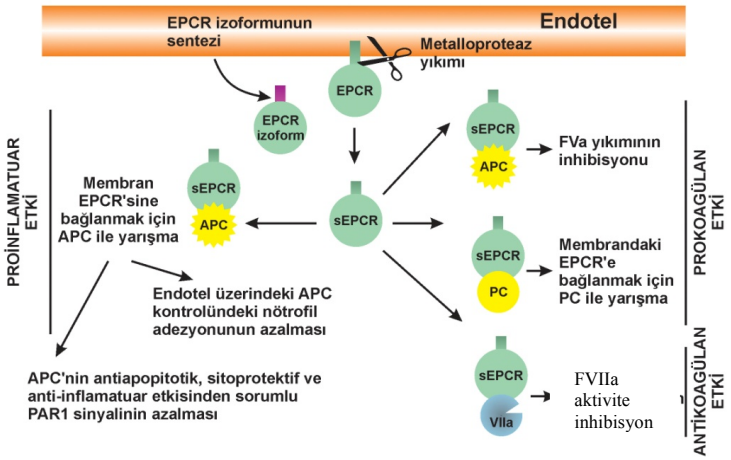
Aktive protein C'nin anti-apoptotik etkisi; proapoptotik p53, Bax ekspresyonunu azaltması ve Bcl-1 gibi antiapoptotik gen ekspresyonunu arttırmasıyla olmaktadır ve bunun için EPCR ve PAI-1'e ihtiyaç vardır (75,76).

Endotel protein C reseptör, bir transmembran protein olduğu için plazma-bazlı laboratuvar yöntemleri ile ölçülmesi mümkün değildir (72).

Endotel protein C reseptörünün çözünür (**sEPCR**) hali normal insan plazmasında bulunur ve plazmada ölçülebilir. İn vivo olarak sEPCR'nin fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamışsa da damarlarda artmış sEPCR'nin hiperkoagülasyona yol açabileceği düşünülmektedir (34,35,72-77). Bir endotel hasarı sonrası memrana bağlı EPCR'ünün bir metalloproeaz ile etkileşmesi sonucu sEPCR oluşmaktadır ve bu nedenle sEPRC'nin endotel hasarı göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu sEPCR, PC ve APC'i benzer afinitede bağlar. sEPCR'nin APC'e bağlanması ile FVa inaktivasyonu

engellenir ve antikoagülan aktivitesi inhibe olur. **sEPCR'nin prokoagülan** etkisi vardır. Çözünür endotel protein C reseptörü, **nötrofil aktivasyonuna** yol açar. Çözünür endotel protein C, APC'i bağlamak için membran bağlı EPCR ile yarışır ve APC'nin anti-inflamatuar etkisi sınırlanır (72-77). Endotel protein C reseptör'ün disfonksiyonu, membran yüzey ekspresyonunun azalması ve plazma sEPCR düzeyinin artması **tromboz riskini** arttırır (72) .

Birçok çalışmada sağlıklı erişkin bireylerde sEPCR düzeyinin değiştiği ve bimodal dağılım gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı çocuklardaki normal sEPCR değerleri de belirlenmiştir. Plazma sEPCR düzeyi %80 çocukta 39-194ng/ml arasında saptanırken %20sinde daha yüksek değerler elde edilmiştir. Erişkinlerin ise %90'ında 21-36 ng/ml arasında iken %10 unda ise daha yüksek değerler saptanmıştır ve bu bimodal dağılımın nedeni bilinmemekle beraber cinsiyet, polimorfizm, diyet gibi çevresel faktörlerin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (77). Orhon ve ark. (77) yaptığı çalışmada sEPCR düzeyleri ile yaş arasında negatif ilişki olduğu, sağlıklı çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek sEPCR değerleri olduğu belirtilmiştir. Şekil 2.3'de sEPCR'nin fonksiyonları özetlenmiştir (72).



Şekil 2.3. sEPCR'nin fonksiyonları

Beşbaş ve ark. (78) yaptığı çalışmada HSP'de endotel hasarı ve/veya fibrinolitik aktivasyon göstegeleri olan TMD, doku-plazminojen aktivatör ve PAI-1 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Vaskülit ve romatolojik hastalarda yapılan çalışmalarda sEPCR düzeyinin aktif SLE'de ve steroid tedavisi sonrası SLE hastalarında, polimiyozit/dermatomiyozitte, erişkin başlangıçlı Still hastalığında, Behçet'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (79). Antifosfolipid sendromlu hastalarda %20 oranında EPCR'e karşı antikor bildirilmiştir (79).

Sonuç olarak **sEPCR; endotel hasarı, inflamasyon, prokoagülan, apoptoziste azalmaya yol açan bir soluble endotelial hücre protein C reseptörüdür ve bu etkilerini birçok faktör aracılığı ile yapmaktadır.**

2.5. Henoch-Schönlein Purpurası'nın Genetik Özellikleri

Henoch-Schönlein Purpura hastalığının, aynı aileden olan kişilerde ve ikizlerde görüldüğü rapor edilmiştir (5,48,80,81). Aile bireylerinin benzer çevresel faktörlere maruz kaldığı düşünülürse bu önemli bir delil sayılır. Buna rağmen hastalığın aile bireylerinde uzun süre sonra görülmesi, çevresel faktörlerin daha az önemli olduğunu düşündürmüştür (5). Henoch-Schönlein Purpura hastalığına yatkınlık olması ve klinik bulguların heterojenitesi bir dizi genetik lokuslarla açıklanabilmektedir. İtalyan ve İspanyol hastalarda HLADRB1*01, HLA-DRB1*11 mevcudiyeti HSP hastalığına bir yatkınlık yaratmaktadır. Ayrıca HLA B35 dışında HLA B18, HLA DR4 ile HSP arasında birliktelik belirtilmiştir. (80-86).

İnterlökin-1 (IL-1) proenflamatuvar cevapta önemli rol oynamaktadır. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ise IL-1 reseptörüne bağlanarak IL-1 alfa ve IL-1 betanın bağlanmasını kompetetif olarak engelleyerek anti-enflamatuvar etki gösterir. IL-1ra geninin üzerinde ikinci intron bölgesinde yer alan 86 bp tandem tekrarlarının değişik kopya sayısı, Çinli HSP nefropatili hastalarda daha yüksek hızda taşındığı bildirilmiştir (85). Ayrıca IL1RN*2 allele sahip HSP hastalarında yüksek oranda ağır böbrek tutulumu ve renal hasar ile ilgili olduğu belirtilmiştir (83-86).

Histolojik bulgular, HSP patogenezinde kompleman aktivasyonunun önemli rol aldığını düşündürse de serolojik bulgular bunu tam olarak desteklememektedir. HSP nefritli hastaların renal parankiminde kompleman 3 (C3) ve properdin çoğunlukla mevcuttur. Bunlara ek olarak C5b-9 damar duvarında ve böbrek mezankiminde bulunmaktadır. HSP'nin, kompleman 2 (C2) eksikliği, kompleman 4 (C4) gen delesyonu, C4b eksikliği ve total C4 eksikliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Buna rağmen HSP hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda kompleman aktivasyonunu gösteren C3 ve CH50 değerlerinin normal olduğu gösterilmiştir (87-93).

2.6. Henoch-Schönlein Purpurasının klinik bulguları

Henoch-Schönlein Purpura, genellikle çocuklarda görülen, birçok organ tutulumunun olduğu (cilt, bağırsak, eklem, böbrek) sistemik vaskülit tipidir (3-10).

2.6.1. Deri bulguları

Henoch-Schönlein Purpurasının esas bulgusu karakteristik ve simetrik yerleşimli tipik döküntüdür (Resim 1).



Resim 2.1. HSP'de görülen tipik döküntü

Döküntü, hastaların %50'sinden fazlasında ilk bulgudur ve bazı vakalarda tek bulgu olabilir (5). Lezyonlar akut, simetrik, eritematöz veya ürtikeryal döküntü

olarak başlar, 12-24 saat sonra kırmızı, mor veya kahve rengi peteşiyal veya purpurik döküntü haline gelirler ve basmakla solmaz. Primer morfolojik lezyon 2–10 mm boyutunda palpe edilebilen purpuradır. Bu lezyonlar tek veya kümeleşmiş halde bulunabilirler ve büyük hemorajik alanlar oluşturabilirler (5,6,93-97). Döküntü tipik olarak kaşıntısızdır ve karakteristik olarak lateral malleol çevresi, ayakların ventral bölgesi, kalça, el bileği dorsal yüzünde görülmektedir. Nadiren kol ve bacak ekstansör yüzünde olan lezyonlar. Avuç içi, ayak tabanı, gövde çoğunlukla korunmuştur (93-97). Lezyonlar yerçekimine bağımlı olarak dağılım göstermektedir. Döküntülerin özellikle basıya maruz kalan bölgelerde (çorap lastiği ve bel kemeri altında) görülmesi ile “Elastik çorap bulgusu” oluşmaktadır (5). Ayrıca hastalıkta, sfingomanometre manşonu veya künt bir alet ile derinin darbeye maruz kalmasından 12-24 saat sonra tipik deri lezyonlarının oluştuğu bildirilmiş, ayrıca cerrahi yara bantları tarafından travmaya uğrayan vücut bölgesinde peteşial lezyonlar tarif edilmiştir. Döküntüler nadiren penis üzerinde, yüzde, boyunda, bukkal mukozada ve gingival mukozada görülebilir (5,6, 92-97).

Peteşial ve purpurik klasik lezyonlara ek olarak makülopapüler, büllöz, ekimotik lezyonlar; subkutan nodüller, vezikül, nekrotik ülser ve livedoretikülaris deri bulguları da görülebilir. Bülloz lezyonlar çocuk hastaların %5’inde görülmektedir (92).

Purpura karakterli döküntü yatak istirahati ile hızlı bir şekilde düzelmektedir. Döküntülerin ortalama süresi dört hafta olup altı haftada tamamen kaybolmaktadır. Fakat bu hastalığın süresinin 3 gün ile 2 yıl arasında değiştiğini belirten yayınlar mevcuttur (6). Genellikle Henoch-Schönlein Purpuralı hastaların 1/3’ünde bulgular 2 haftadan daha kısa, 1/3’ünde 2–4 hafta, geri kalanında da 4 haftadan daha uzun sürmektedir. Hastaların %40’ında döküntü tekrarlamaktadır (5,6). Tipik bir döküntü mevcut ise HSP tanısı çoğunlukla konulmaktadır. Üç yaşından küçük çocuklarda saçlı deri, yüz, skrotum, göz kapakları, kulaklar, periorbital bölge, el ve ayak dorsal yüz ve perinede subkutan ödem ve ağrı kendini göstermektedir (5,6). Ödem,

vaskülit aktivitesi ile ilişkili olup, proteinüri derecesi ile ilişkisi yoktur ve gode bırakmaz (98). Periorbital ve skrotal şişlik kısa süreli olup ağrılıdır. Saçlı deri ve yüz ödeminin insidansı tam bilinmemekle birlikte %25 civarında olduğu sanılmaktadır (5,6). Ayrıca Greenberg tarafından hastaların 554'ünde tırnak yatağı kapiller halkalarında dilatasyon saptanmıştır (99).

2.6.2. Eklem Bulguları

Olguların %50-80'inde eklem tutulumu vardır (98). Sıklıkla tutulan eklemler diz ve ayak bileğidir. Daha az oranda el bileği, dirsek ve parmakların küçük eklemleri tutulur. Erişkin hastalarda omuz eklem tutulumunu gösteren yayınlar mevcuttur (5).

Artrit, oligoartiküler olup, artralji gezici karakterde değildir. Çok az hastadan sinovyal sıvı analizi ve sinovyal biyopsi örnekleri elde edildiği için eklem tutulumunun gerçek sinovit olup olmadığı bilinmemektedir. Karakteristik olarak tutulan eklemde periartiküler şişlik, hassasiyet mevcuttur. Kızarıklık veya ısı artışı ve effüzyon çoğunlukla yoktur. Tutulan eklemde ağrı ve hareket kısıtlılığı oluşur (5,6). Hareket ile eklem şikayetleri genellikle artmakta, yatak istirahati ile düzelmektedir (1). Eklem bulguları, %24 oranında döküntüye eşlik etmekte ve genellikle döküntü kaybolmadan önce hafiflemeye eğilim göstermektedir (5,6). Radyolojik incelemelerle eklem aralığında ödem dışında değişiklik olmadığı saptanmıştır (5,6).

2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem bulguları hastaların %45-75'inde bulunmaktadır. Döküntü ve eklem ağrısından sonra en sık görülen bulgudur. Orofarinksten kolona kadar tüm GIS tutulabilmektedir (5). Genellikle döküntünün başladığı bir ile dört hafta içinde GIS bulguları oluşmaktadır (98). Hastaların %15'inde ilk bulgu olarak görülmektedir ve HSP tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır (5).

En sık görülen GIS bulgusu karın ağrısıdır. Karın ağrısı genellikle periumblikal bölgede olup künt karakterdedir ve submukozal, intramural sıvı ekstravazasyonu ve bağırsak duvarındaki kanama nedeni ile olduğu düşünülmektedir (5,6). Epigastirik ağrı duodenit nedeni ile oluşabilmektedir. Karın ağrısı olan HSP'li çocuk hastaların %75'inde palpasyonla hassasiyet mevcuttur fakat "*rebound*" nadirdir. Bu karın ağrısına kusma eşlik edebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların yarısından fazlasında dışkıda makroskobik ya da gizli kan görülür (5,6). Gastrointestinal kanama hematemez, melena veya rektumdan kanama şeklinde görülebilir ve bazen kan transfüzyonunu gerektirecek kadar şiddetli olabildiği gibi çok hafifte olabilir. Bağırsakta enfarkt ve perforasyon HSP'da görülebilen diğer bulgulardır. Perforasyon en sık jejenum ve ileum bölgesinde gözlenmektedir (100-108).

Henoch-Schönlein Purpurada safra kesesi hidropsu, invajinasyon, ileus ve pankreatit vakaları da bildirilmiştir (5,6,109). Bazen hastalardaki GIS bulguları akut batın benzeri tablo sergileyebilir ve laparotomi gerekebilir. Diare, hepatomegali ve splenomegali diğer görülen bulgulardır. Hastalarda intamural ödem nedeni ile bağırsaklarda hipomotilite ve geçiş zamanında uzama, dilatasyon ve bunun sonucu abdominal distansiyon olabilir. Paralitik intestinal bölge, invajinasyon için bir risk faktörüdür. İnvajinasyon hastaların %1-13'ünde görülen en sık komplikasyondur. Tipik olarak ileokolik lokalizasyondan çok ileoileal lokalizasyonda görülmektedir (100-108). HSP'de invajinasyon düşünülüyorsa tanıda abdominal ultrasonografi baryumlu grafiye tercih edilmelidir (13,40). İnvajinasyon gösteren hastalarda obstrüksiyon, infarkt, perforasyon, pseudomembranöz kolit, apandisit ve ileal darlık gelişebilir (95-103).

Malabsorbsiyon ve protein kaybettiren enteropati, hemorajik asit, serozit enteroenterik fistül, duodenal erozyon ve ülser, terminal ileit, mandibular ağrı görülebilen diğer bulgulardır (5,6). Hastaların endoskopik bulgularında süperfisiyal erozyon, ülserler, submukozal kanama ve mukozal ödeme

rastlanır. Bu endoskopik bulgular özellikle duodenumda görülmesine rağmen mide, kolon ve rektumda da bildirilmiştir. İntraabdominal komplikasyonların erken tanı ve tedavisi hastalığın erken dönem morbiditesini önemli derecede etkilemektedir (105-108).

2.6.4. Böbrek Bulguları

Çeşitli çalışmalarda böbrek tutulumunun %20-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (3). Bu oranlardaki değişkenlik çalışmanın yapıldığı popülasyonun farklı olması, böbrek tutulumunu tanımlamada kullanılan kriterlerin ve mikroskopik hematüri tespit edilmesinde kullanılan yöntemlerin farklı olmasından ileri gelmektedir (3,5,6). Çocuklarda HSP tanısı konulduktan sonra, böbrek tutulumunun görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır (110-115).

Böbrek tutulumu genellikle hastalığın ilk dört ile sekiz haftası içinde gelişmektedir. Döküntünün başlaması ile böbrek tutulumunun gelişmesi arasında ortalama 26 günlük süre olduğu bildirilmiştir (116,117). Ayrıca geç dönem böbrek tutulumunun, HSP hastalarının %3,4-25'inde hastalığın başlamasından sonraki üç ay ile üç yıl içinde gözlendiği ve bu geç dönem böbrek bulgularının, hastalığın tekrarlaması veya persistan purpura ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (5). Henoch-Schönlein Purpura nefritinde idrarda ilk bulgu olarak genellikle hematüri görülmektedir. Böbrek tutulumu olan hastaların %15-60'ında mikroskobik hematüri tarif edilmiştir (110-117).

Böbrek tutulumunun geniş bir spektrumu vardır. Mikroskopik hematüri, proteinüri, makroskopik hematüri, hipertansiyon (HT), böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerulonefrit gelişebilmektedir (5,6). Derham ve Rogerson tarafından (118,119) HSP'li hastaların %12' inde hastalığın ilk bulgusunun makroskopik hematüri olduğu belirtilmiştir.

Böbrek yetmezliği, hipertansiyon (HT) ve nefrotik sendrom olmadan gelişen hematürinin; glomerülonefritin sabit ve en erken belirtisi olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır. Uzun süre devam eden hematüri çoğunlukla proteinüri ile birlikte görülmektedir. Ayrıca başlangıçta olan hematürinin akut nefritik sendrom gibi HT ve artmış plazma kreatinin düzeyi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (5,6).

Tüm HSP nefritli hastalarının %5-18'inde ilk 5 yılda; %10-20'sinde 10 yılda, %20-30'unda 20 yıl içinde kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişme riski bildirilmiştir (120). Böbrek tutulumu olan HSP hastalarının %10'unda ağır proteinüri veya HT, %30-50'sinde kalıcı idrar bulguları saptanır (5,6). Ayrıca HSP nefritinin seyrinde tekrarlar da görülebilmektedir (5,6).

Orta veya ağır porteinüri ve böbrek tutulumu için risk faktörleri birçok çalışmada bildirilmiştir (5,6,13,120-127). Yapılan bu çalışmalar sonucunda:

1. Gastrointestinal kanamanın eşlik ettiği şiddetli karın ağrısı
2. Dört yaşından sonra hastalığın başlaması
3. Bir aydan fazla süren persistan purpura
4. Azalmış FXIII aktivitesi böbrek tutulumu risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Hastaların %90'nında böbrek tutulumu ilk üç ay içinde görüldüğü için ilk üç ayda yapılan idrar tetkiki büyük önem taşımaktadır (111-122). Böbrek tutulumlarının %65-95 ilk iki yıl içinde tam spontan remisyon göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda glomerüler hastalık yavaş ilerlemektedir (111-120). Bu nedenle hastaların uzun süreli izlemi önem taşımaktadır. Ayrıca hastalığın aktif döneminde haftada bir idrar analizi; her başvurduğunda kan basıncı ölçülmesi idrar tetkiki, serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (6,20,118-125).

HSP'de böbrek biyopsi yapılması gereken durumlar:

1. Başlangıç dönemde akut böbrek yetersizliği/nefritik sendrom olması
2. 4 hafta devam eden normal böbrek fonksiyonuyla beraber nefrotik sendrom olması
3. Kendiliğinden düzelmeyen 4–6 hafta süren nefrotik düzeyde proteinüri (idrar protein/kreatinin >250 mg/mmol) olması
4. 3 aydan daha fazla süren persistan proteinüri (idrar protein/kreatinin >100 mg/mmol) olması
5. Artmış kreatinin, hipertansiyon veya oligürinin olması durumlarında böbrek biyopsisi önerilmektedir (128).

Böbrek biyopsi HSP nefriti sınıflandırması "*International Study of Kidney Disease in Childhood*" (ISKDC) tarafından oluşturulmuştur (6,129).

Henoch-Schönlein Purpurası nefritinde genel olarak proteinürinin eşlik etmediği hematüri iyi prognoz, proteinürinin bulgulara eklenmesi daha kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (118-129). HSP'de nefritik ve/veya nefrotik sendrom görülen %50 hastanın böbrek yetmezliğine ilerlediği bildirilmiştir. Bu nedenle klinik bulgular prognozda yardımcıdır fakat tek başına yeterli değildir. Böbrek hastalığının ağırlığı ve prognozu daha çok histopatolojik değişikliklere bağlıdır ve kötü prognoz (anlamlı proteinüri, HT, böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı) glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent oluşumu ile ilişkilidir (118-129).

Hasta ilk geldiğinde böbrek tutulumuna ait bulgular, böbrek yetmezliği, fokal proliferatif glomerulonefrit olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca Goldstein ve ark. (127) tarafından klinik olarak düzelen ve normal kan basıncı, idrar ve plazma kreatinin düzeyi olan hastalarda yıllar sonra böbrek tutulumunun gelişebileceği vurgulanmıştır.

Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası nefritinin erişkinlere göre daha iyi prognozlu olduğu konusunda genel bir görüş vardır (5,6,118-128). Kısaca HSP nefritinde prognoz erken glomerüler değişikliklere bağlıdır ve bu yüzden ağır glomerüler değişiklikleri olan hastalar erken tedavi edilmelidir (118-130).

2.6.5. Nörolojik Bulgular

Henoch-Schönlein Purpurasının nörolojik tutulumu ilk kez 1914 yılında Osler tarafından belirtilirken Ostergaard ve Storm tarafından (131) HSP hastalarının %31'inde baş ağrısı olduğu bildirilmiştir. Baş ağrısının her hangi bir ayırıcı karakteristik özelliği bulunmamaktadır ve genellikle davranış değişiklikleri ile birliktedir (5,6). Bu hastalarda elektroensefalografi (EEG) ile yavaş dalga, keskin dalgalar ve paroksismal aktivite hastalığın akut dönemi boyunca gösterilmiştir. Ayrıca başağrısı ile anormal EEG bulguları arasında bir ilişki olduğu ve bunun serebral damarlarda IgAIC depolanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (132-136). Başağrısı dışında çeşitli nörolojik bulgular da bildirilmiştir. Bunların içinde merkezi sinir sistemi tutulumunu gösteren bilinç durumunda ve davranışlarda değişiklikler, konvülzüyon, afazi, ataksi, korea, kortikal körlük, hemiparezi, kuadriparezi; periferik sinir sistemi tutulumunu gösteren mononöropatiler (fasiyal, femoral, peroneal, ulnar), poliradikülonöropatiler yer almaktadır (5,6,131-136). Bu bulgular geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilmektedir. Geri dönüşümü olmayan bulguların iskemi veya kanamaya bağlı olabileceği belirtilirken, geri dönüşümlü olanların kan beyin bariyerinin etkilenmesi sonucu oluşan ödem nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (131-136).

2.6.6. Akciğer Bulguları

İntersitisiyel akciğer tutulumu HSP hastalarında görülebilir. Fakat genellikle asemptomatiktir ve normal arteriyel kan gazı ve akciğer hacmi ile karakterizedir (5,6). HSP hastalığında solunum sistemi komplikasyonları yüksek mortalite hızına sahiptir. Akciğer klinik bulguları olmayan ancak

radyolojik bulguları olan hastaların, akut döneminde alveoler kapiller membranda IgA birikimine bağlı olarak karbonmonoksidin akciğerdeki transferinde azalma olduğu bildirilmiştir. Genellikle klinik ve radyolojik bulguları olmayan HSP'li hastalara yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi veya bronkoskopi gibi daha ileri tetkikler yapılmamaktadır. Bunlara ek olarak pulmoner kanama saptanan hastalar da rapor edilmiştir (5,6,137-139).

2.6.7. Testis Bulguları

Henoch-Schönlein Purpurası olan erkek hastaların %2-38'inde testiküler tutulum bildirilmiştir. İlk defa 1960 yılında iki erkek HSP hastasında lokalize skrotal şişlikten büyük skrotal hematoma kadar değişen skrotal bulgular tanımlanmıştır (5,6). Skrotal tutulumu olan semptomatik HSP hastalarının sonografik bulgularında; epididim büyüklüğü skrotal deri tutulumunda artış ve hidrosel saptanmıştır (140-143).

Henoch-Schönlein Purpurasında testis tutulumu ağrılı hassas şişlikle karakterizedir. Nadiren hastalar ağrısız skrotal ödem ile gelebilirler. Bulgular tek taraflı ise ayırıcı tanıda testis torsiyonu mutlaka düşünülmelidir (140-143).

2.6.8. Diğer Bulgular

Henoch-Schönlein Purpurası sistemik bir vaskülit olması nedeni ile birçok organ ve sistem tutulumu olmaktadır. Bu nedenle halsizlik ve düşük derecede ateş gibi konstitüsyonel bulgular hastaların yarısında bildirilmiştir. Ateş, erken bulgudur, %80 hastada görülebilmektedir ve genellikle ÜSYE gibi tetikleyici enfeksiyonlara bağlıdır (5,6).

Nadir de olsa episklerit, sklerit, keratit, ön üveit, santral retinal ven oklüzyonu, bilateral santral retinal arter oklüzyonu, bilateral subperiostal hematom ile giden vakalar bildirilmiştir (144,145). Ayrıca miyokard damar tutulumuna bağlı enfarktüs ve bradikardi gözlenebilmektedir (5,6).

Bunların dışında HSP'de üreter obstrüksiyonu bildiren çalışmalar mevcuttur (146,147).

HSP hastalarında idrar tetkikinde bir anormallik saptanmadan da HT gelişebildiği bildirilmiştir (148-150).

2.7. Henoch-Schönlein Purpurası Laboratuvar Bulguları

Henoch-Schönlein Purpurası tanısını koyduracak kesin laboratuvar bulguları mevcut değildir (1).

İdrar: Hastalarda böbrek tutulumu mevcutsa idrar incelemesinde; kırmızı küre, beyaz küre, silendirler, hücre artıkları veya protein görülebilir. İdrar incelemesindeki eritrositlerin şeklinde bozulma, fragmantasyon mevcutsa glomerüler kaynaklı patoloji; eritrositler uniform ve şekli bozuk değilse stenozan üretrit gibi glomerül dışı patolojiler düşünülmelidir (116-128).

Kan: Tam kan sayımı genellikle normaldir veya uzun süren yoğun intestinal, pulmoner kanama veya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle anemi gelişebilmektedir. HSP hastalarında beyaz kürenin 20.000/mm^3'e kadar çıkabileceği rapor edilmiştir (5,6).

Henoch-Schönlein Purpura tanımlamasında trombositlerin normal olması gerektiği belirtilmiş fakat yapılan bazı çalışmalarda trombositopeni bulgusu, bazı hastalarda ise karın ağrısı veya GIS kanamasına bağlı trombositoz bulguları bildirilmiştir. Bu hastalarda trombosit morfolojisi normaldir (5,6,126).

Eritrosit çökme hızı (EÇH) hastalığın akut devresinde yükselir fakat tanı açısından bir önemi yoktur (126).

Henoch-Schönlein Purpura'da kan üre nitrojeni genellikle normaldir. Klinik olarak hızlı ilerleyen, kronik böbrek yetmezliğine giden hastalarda böbrek fonksiyon testleri bozulur. Bu nedenle hastanın başvurduğu anda serum kreatinin düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir (1,13).

Malabsorbsiyon gösteren veya nefrotik sendrom olan HSP hastalarında hipoproteinemi, hipoalbüminemi görülebilmektedir (5,6).

Serum amilaz düzeyi hastalığın seyrinde pankreatit eşlik ediyorsa yükselebilmektedir (109).

Gastrointestinal ve pulmoner kanamada olduğu gibi kanamanın major bulgular olduğu hastalıkta, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir (126) ama %50'den fazla hastada FXIII düşüklüğü saptanmıştır (5,6,151-154).

vWF, endotel hücrelerinden salgılandığı için vaskülitlerde, hastalığın tipini belirlemede yardımcı olmasa da endotel hasarı olup olmadığını gösterme açısından bir parametre olabileceği düşünülmektedir ve HSP'da arttığını belirten yayınlar mevcuttur (5,6,25-28).

Bir grup araştırmacı tarafından HSP'de sitokin anormallikleri çalışılmıştır (63-66). Wu ve ark. (63) TNF-alfa, IL1 in idrarla atılımını yüksek bulurken, serum TNF-alfa, IL–1, IL–2, IL–4 ve IL–12 konsantrasyonunun normal olduğunu bildirmişdir. Beşbaş ve ark. (65) ise serum TNF-alfayı yüksek, IL–1 düzeyini normal bulmuştur. Bununla beraber akut HSP'de, non-spesifik proinflamatuar sitokinler olan TNF-alfa, IL–6, IL–8, IL–2 düzeylerinin arttığı ve multifonksiyonel bir kemokin olan ve IgA yapımı için anahtar faktör olan TGF-betanın da akut dönemde arttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (63-66).

Serum IgA düzeyi %50 hastada akut dönemde yüksekselirken IgG ve IgM düzeyleri genellikle normaldir veya artmıştır. IgG ve IgM düzeylerindeki artış genellikle hematüri atakları ile birlikte görülmektedir (117).

Anti-nükleer antikor (ANA) ve IgM romatoid faktör HSP'lı hastalarda genellikle negatiftir. Bununla beraber ANA pozitifliği saptanan hastalar da bildirilmiştir (128).

Henoch-Schönlein Purpurası hastalığının immünopatogenezinde IgA'nın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda HSP nefritli hastaların %20-50'sinde normal dolaşan makromolekül IgA veya IgA romatoid faktör olduğu bildirilmiştir. Henoch-Schönlein Purpura hastalarının %28- 79'unda immünofloresan yolla IgA ANCA saptanmıştır (93).

Serum kompleman düzeyi incelendiğinde çocuk hastaların %30'unda CH50 ve properdin düzeyinin düştüğü; C1q, C4 ve C3 düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır (5,6). Çalışmaların bir kısmında C3a düzeyinde yükseklik, bir kısmında ise C1q ve C4 düzeylerinde düşüklük bildirilmiştir. Bütün bu sonuçlara göre HSP'da kompleman sisteminin hem klasik hem alternatif yoldan aktive olduğu söylenebilmektedir. HSP hastalarında %8–11,5 oranında C3 düşüklüğü bildirilmiştir fakat bu bulgunun böbrek tutulumunun ağırlığı ile ilişkisi hala tartışmalıdır (5,6,87-93)

Aktif vaskülitlerde hemen daima kantitatif C reaktif protein (CRP) yüksektir ve klinik remisyonla normale dönmektedir (128).

Enfeksiyon hastalıklarında pozitif olan Üre nefes testi (ÜNT) HSP hastalarında, eşlik eden bir enfeksiyon tam olarak bilinmese de pozitif olabilmektedir (5,6).

Henoch-Schönlein Purpura hastalığına neden olabilen tüm patojenlerin içinde en fazla grup A beta hemolitik streptokok çalışılmıştır ve hastaların %10-

30'unda A grubu beta hemolitik streptokok için pozitif boğaz kültürü olduğu rapor edilmiştir. Bazı HSP hastalarında artmış bir A grubu beta hemolitik streptokok insidansı saptanmasa da %20-50 hastada anti-streptolizin O (ASO) artmış düzeyde bulunmuştur (20,128).

Radyolojik incelemeler: Radyolojik incelemeler hastalıkla ilgili tanısal yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Akciğer grafisinde interstisyel akciğer hastalığı bulguları görülebilmektedir. Bazı hastalarda ayakta direkt karın grafisi tanıya yardımcı olmakta ve direkt grafilerde hava sıvı seviyesi, dilate ve kalınlaşmış bağırsak halkaları, pnömo-peritoneum bulguları görülebilmektedir (128).

Baryumlu kontrast madde ile yapılan tetkiklerde baş parmak izi "*thumb printing*" bulgusu görülmekte olup; submukozal ödem ve kanama, spazm ve ülserasyonun göstergesidir. Bu bulgular çoğunlukla jejunum ve ileumda olmakla birlikte kolonda da görülebilmektedir. Kontrastlı lavman tetkikleri kalın barsakta invajinasyon tanısının doğrulanmasında ve tedavisinde önemlidir, ince bağırsak tutulumunun tanısında ise bir önemi yoktur (5,6,128).

Ultrasonografi barsak bulguları ve invajinasyon tanısının konulmasında yararlıdır. Ultrasonografide barsak duvarında kalınlaşma, hematom, ileus, peritoneal sıvı görülebilmektedir (100,101). Testiküler tutulumda bulgular skrotal ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Bulgular testiküler torsiyon veya inkarsere inguinal herni ile karışabilir (5,6).

Bilgisayarlı tomografide atlayan tarzda multifokal barsak duvar kalınlaşması, mezenterik ödem, vasküler dolgunluk ve nonspesifik lenfadenopati bulguları rapor edilmiştir (5,100,101).

Gastro intestinal tutulumu olan hastalarda yapılan endoskopik çalışmalarda özellikle duodenum bölgesinde yüzeyel erozyon ve ülserler, submukozal

kanama bölgeleri, koalesan eritematöz lezyon ve submukozal ödem saptanmıştır. Mide, kolon ve rektum da etkilenebilmektedir (108,155).

Diğer laboratuvar bulguları:

Elektroensefalografide 26 hastanın %46'sında fokal yavaş dalga aktiviteleri, keskin ve paroksismal aktivite olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (131).

Hastalığın grup A beta hemolitik streptokok ile ilişkisini gösteren ASO, anti-hyalüronidaz ve anti-deoksiribonükleaz B yüksek titreleri %60 hastada saptanmıştır (5,6).

2.8. Henoch-Schönlein Purpurası Histopatolojik Bulguları

Henoch-Schönlein Purpura, lökositoklastik vaskülitin bir tipi olup hastalığın patogenezinde, immünkomplekslerin oluşturduğu doku zedelenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (5,6). Histolojik olarak; damar duvarında nötrofil infiltrasyonu ve lökositoklazis, damar duvarında fibrin, iltihabi hücre infiltrasyonu ile nekroz, tek başına veya proliferasyon ile birlikte endotel hücre şişmesi, eritrosit ekstravazasyonu, lümende tromboz görülmekte ve bu nedenle HSP lökositoklastik vaskülitin özel bir formu olarak kabul edilmektedir (4,5) Lökositoklasitik vaskülit deriye sınırlı veya multisistem tutulum gösterebilen, patogenezde antijen, antikor kompleksinin oluşturduğu immünkompleksler ile oluşan doku zedelenmesinin rol oynadığı bir küçük damar vaskülitidir (4,5).

Deri

Deri biyopsilerinde lökositoklastik vaskülit bulguları saptanmaktadır (4,5). Küçük damarlarda polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerden oluşan perivasküler inflitrasyon mevcuttur (17,18). Purpurik deri biyopsilerinde deri damar duvarlarında IgA, C3, fibrin birikimi gösterilmiştir. Purpurik olmayan deri döküntülerinde de IgA için benzer boyanma gösterilmiştir. %25 oranında

hastalarda deri biyopsilerinde IgA birikimi gözlenmemiştir (5,6). 48 saatten daha eski biyopsi örneklerinde vaskülitik lezyonlar; etkilenen nekrotik damarlarda antikorların kaybolmaya başlaması ve yıkıma uğraması nedeni ile immünofloresan testinde negatif sonuç verebilmektedir (5,6).

Gastrointestinal sistem

Henoch-Schönlein Purpura hastalarından alınan mide ve duodenum mukoza örneklerinde lenfositlerden oluşan spesifik olmayan inflamasyon ve kapillerde IgA depolanması rapor edilmiştir (5,6,36,155). Kolon biyopsilerinde hafif inflamasyon ve endotel hücre proliferasyonu gözlenmektedir (5).

Akciğer

Henoch-Schönlein Purpura hastalarının otopsilerinden elde edilen akciğer örneklerinde alveoler septa boyunca Ig A birikimi rapor edilmiştir (5,6).

Böbrek

Işık mikroskobu: Böbrek biyopsilerinde görülen glomerüler proliferasyon ve hücre infiltrasyonu hastalar arasında ve aynı hastada hastalığın farklı dönemlerinde değişkenlik göstermektedir (13). Böbrek tutulumu minimal değişikliklerden (glomeruller normal görülür) fulminan nekrotizan glomerülonefrite kadar değişmektedir (6). HSP'de böbrek lezyonu primer olarak endokapiller proliferatif glomerülonefrittir. Bir diğer deyişle hem endotel hem mezangiyal hücreler etkilenmektedir (5,6). Yani HSP de karakteristik glomerüler lezyon fokal ve segmental proliferatif glomerülonefrittir (5,6). Proliferasyon özellikle mezangiyal hücrelerde görülmekte ve daha ağır vakalarda polimorfonükleer lökositlerle infiltrasyon ve kresent oluşumuna yol açacak değişik derecede epitelyal (ekstrakapiller) proliferasyon gelişmektedir (6). Epitel hücreleri ve bowman kapsül hücrelerini içeren ekstrakapiller hücre proliferasyonu kresent oluşumuna neden olmaktadır (5,6). Hastalarda böbrek biyopsilerinde kresent oluşumu, %40 oranında görülebilmektedir ve bunların da %80'inde tutulan glomerul sayısı %50'nin altındadır (13).

Böbrek lezyonlarının sınıflaması için, böbrek biyopsi bulgularının ağırlığı ve klinik seyri göz önüne alınarak bir dizi çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda mezangiyal proliferasyon, ekstrakapiller proliferasyon olarak iki değişken göz önünde tutulmuştur ve böbrek biyopsi HSP nefriti sınıflandırması "*International Study of Kidney Disease in Childhood*" (ISKDC) tarafından oluşturulmuştur (6,129) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. HSP nefritinin "*International Study of Kidney Disease in Childhood*" (ISKDC) sınıflandırması

Evre I	Minimal glomerüler lezyon
Evre II	Saf mezangial proliferasyon
Evre III	Mezangial proliferasyon + Kresent oranı < %50
Evre IV	Mezangial proliferasyon+Kresent oranı %50-%75
Evre V	Mezangial proliferasyon +Kresent oranı > %75
Evre VI	Psödomembranöz proliferatif glomerulonefrit

Monoklonal antikor kullanılarak glomerül mezankimde yer alan mononükleer hücreler belirlenmiştir (6). Bir çalışmada HSP ve IgA nefropatisinde predominant hücre tipinin monosit ve makrofaj olduğu rapor edilmiştir. Glomerüllerde monosit inflitrasyon yoğunluğu ile eşit oranda çapraz bağlı fibrin olduğu saptanmış ve proteinürinin glomerüllerdeki monosit sayısının, fibrin ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36,38). Hastalığın geç döneminde genellikle Bowman kapsülüne bağlı olan fokal glomerüloskleroz alanları görülebilmektedir. Bu alanlar proliferatif lezyonun skarlaşması ve iyileşmesi sonucu oluşmaktadır (6) Bunların dışında interstisyel değişiklikler, tubuler atrofi, tubuler artıklar da görülebilmektedir (5). Mezangiyal değişiklikler; mezangiyal proliferasyon, mezangiyal matriks artışı ve lökosit infiltrasyonunu içermektedir. Daha sonra etkilenen segmentte skleroz görülmekte ve glomerüler tuft Bowman kapsülüne yapışmaktadır (112).

İmmünofloresan mikroskobisi: HSP nefritinin en önemli bulgusu özellikle IgA tipinde immünglobulin birikimidir. Bu birikim daha çok glomerüler mezankimde, daha az oranda kapiller duvarda görülürken, Evre V ve VI böbrek biyopsi bulguları olan hastalarda esas olarak perikapiller yerleşimlidir (6). IgA birikimi her HSP hastasında görülmemektedir (156). Yapılan çalışmalarda glomerüllerde IgA mevcudiyetinin %25-100 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Boyanma başlıca mezankimdedir ve diffüzdür; kapiller duvarda nadiren görülmektedir. Birçok biyopside IgA birikiminin hastalığın düzelmesi ile kaybolduğu bildirilmiştir (157). IgA dışında IgM, IgG, C3, C4, C1q ve properdin, fibrin birikimi değişik oranlarda rapor edilmiştir (6,13).

Elektron mikroskobi: Göz ile görülebilen değişikliklere ek olarak elektron mikroskobisinde mezangiyal bölgede elektron dense birikimler gözlenmektedir (5,6). Bu birikimler IgA içermekte, matriksin genişlemesine neden olmaktadır ve subendotelyal yerleşimlidir. Daha az oranda küçük subepitelyal birikimler gözlenmektedir. Nadiren subepitelyal birikimler büyük olur ve akut post streptokokal glomerulonefrittekine benzer “hörgüç” görünümü oluşur. Evre IV ve V HSP nefritli hastalarda subepitelyal birikim daha sık görülmektedir (112).

2.9. Henoch-Schönlein Purpurasında Tanı

Henoch-Schönlein Purpurası, artrit veya GIS bulguları veya her ikisi ile birlikte görülebilen purpurik döküntü olarak tanımlanmaktadır (5,6). Hastalık ağır böbrek tutulumuna yol açabilen bir vaskülit olduğu için tanının konulması önemlidir. Henoch-Schönlein Purpurası tanısı için ACR tarafından kriterler oluşturulmuştur (11). ACR kriterleri %87,1 hassaslık, %87,7 özgüllük ile HSP hastalığını diğer tip vaskülitlerden ayırmaktadır (15,16). ACR kriterleri Tablo 2.2’de görülmektedir.

Bununla birlikte EULAR/PReS tarafından bu kriterler tekrar uyarlanmıştır (Tablo 2.3) (12).

Tablo 2.2. Henoch-Schönlein Purpurası ACR Tanı Kriterleri (1990)

Kriter	**Tanımlama**
Palpe edilebilen purpura	Trombositopeni ile ilişkili olmayan, hafif deriden kabarık, palpe edilebilen hemorajik deri lezyonları
Başlangıç yaşı ≤ 20 yıl	İlk bulgular ortaya çıktığında 20 yaşında ya da daha genç olan hastalar
İntestinal angina	Yemek sonrası daha belirgin olan diffüz karın ağrısı veya genellikle kanlı ishali içeren bağırsak iskemi tanısının olması
Biyopside damar duvarında granülosit varlığı	Arteriol veya venül duvarında granülositlerin saptandığı histolojik değişiklikler

ACR tanı kriterlerinin dördünden herhangi ikisinin olması tanı için yeterli olarak kabul edilmiştir (11).

Tablo 2.3. Henoch-Schönlein Purpurası EULAR/PReS Tanı Kriterleri

Zorunlu kriter	Purpuranın olması (sıklıkla palpe edilebilen) veya alt ekstremiteye lokalize peteşi
Dört kriterden birinin olması	Karın ağrısı
	Belirgin IgA depolanmasının olduğu histopatolojik olarak tipik lökositoklasti vaskülit bulgularının olması veya belirgin IgA depolanmasının olduğu proliferatif glomerülonefrit
	Artrit veya artralji
	Böbrek tutulumunun olması (proteinüri veya hematüri veya kırmızı küre kümesinin olması

Henoch-Schönlein Purpura tanısı tipik döküntü, artrit, gastrointestinal ve renal belirtileriyle klinik tablo tam olarak ortaya çıktığı zaman oldukça kolaylaşır (5,6).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya, 30.04.2009-01.05.2010 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi bölümü; T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bölümü ve Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bölümünde EULAR/PReS kriterlerine göre HSP tanısı alan 18 yaşından küçük, 2 yaşından büyük, steroid veya immünosupressif tedavi almamış akut dönemdeki toplam 23 hasta dahil edildi.

Kontrol grubunu, daha önceden (en az 6 ay) 1-2 defa idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş olan, çalışma sürecinde bir şikayeti olmayıp normal muayene için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi bölümüne başvuran ve yapılan laboratuvar incelemeleri normal saptanan aynı yaş grubundaki 17 çocuk oluşturdu.
Çalışmaya dahil edilen çocukların ailelerinden onam formu alındı.
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Belirlenen Klinik Özellikler ve Laboratuvar Çalışması

EULAR/PReS tanı kriterlerine göre HSP tanısı konulmuş hastaların

- Yaşı, cinsiyeti
- Hastalığın mevsimlere göre dağılımı
- Aile öyküsü
- Anne-baba akrabalığı
- Enfeksiyon, böcek sokma, allerji ve ilaç alım öyküsü gibi etiyolojik faktörler

- Başvurduğu andaki eşlik eden klinik belirti ve bulgular
- Döküntünün süresi öğrenilerek kaydedildi.

Bu bilgilere göre HSP tanısı aldığı anda, ilaç tedavisi başlanmadan ilk gün içinde:

1) Tam idrar tetkiki
2) Serum üre, kreatinin
3) Tam kan sayımı
4) Eritrosit çökme hızı (EÇH)
5) Kantitatif C reaktif protein (CRP)
6) Boğaz kültürü
7) Dışkıda gizli kan
8) Faktör VIII aktivitesi
9) vWF aktivitesi
10) Serum IL-2, IL-6, TGF-β sitokinleri
11) Trombomodülin (TMD)
12) Trombin jenerasyon zamanı
13) sEPCR düzeyi incelemeleri yapıldı.

Hasta grubuna yapılan bu incelemelerden Tam kan sayımı, serum üre, kreatinin, tam idrar tetkiki, EÇH, CRP, boğaz kültürü ve dışkıda gizli kan hastalığın rutin tetkikleri arasında olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

Çalışma kapsamında olan, hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum **FVIII aktivitesi** “One stage factor assay” yöntemiyle, **vWF aktivitesi** “Trinity” marka kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bölümü Laboratuvarınca çalışılmıştır. Diğer tetkikler ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Genetik Bilimdalı Laboratuvarında aşağıda tanımlandığı gibi çalışılmıştır.

Serum IL-2, IL-6 düzey ölçümü: Human Cytokine Lıncoplex ELISA Kiti (LINCO REsearch, USA) kullanılarak yapılan bu çalışma, Luminex cihazında

gerçekleştirilmiştir. (Luminex Corporation, USA). AtheNA Multi Lyte™ model, Luminex® 100™ (Austin, Texas United State) cihazında xMap teknolojisi kullanılarak çalışılmıştır. xMAP teknolojisi, aynı kuyucukta birden fazla parametrenin analizinin yapılmasını sağlayan, flow sitometri, fluoresans-boyalı mikrosfer ve lazer teknolojisi tabanlı bir sistemdir. Luminex teknolojisi ile birden fazla sitokin aynı kuyucukta çalışılabilir ve kantitatif sonuç alınabilir. Serum örnekleri 10 dakika 1000g'de santrifüj edilerek hazırlanmış ve -20Cº 'de saklanmıştır. Çalışma öncesi 96 test ELISA pleyti, 200µl buffer ile yıkanmıştır. Ardından plate sıvıyı uzaklaştırmak için, ≤100 mmHg basıncında bekletilmiştir. Tüm örnekler (standart ve kontroller) çift kuyucukta çalışılmış ve kuyucuklara, 25µl örnek, 25µl Assay Solüsyonu ve 25µl çalışılacak sitokinlere ait boncuklar eklenmiştir. Pleytin üzeri kapatılır, 1saat oda sıcaklığında (18-25Cº) inkübe edilmiştir. 200µl yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkanmış ve yıkamanın ardından 25µl detection Antikor eklenmiştir. 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyonun ardından kuyucuklara tekrar 25µl streptavidin-Phycoerythrin solüsyonu eklenip üstü kapatılan pleyt 30 dakika oda sıcaklığında yatay karıştırıcıda inkübe edilmiş ve inkübasyon sonunda 2 kez yıkama işlemi gerçekleştirmiştir. Yıkama işlemleri sonunda yıkama sıvısı vakum uygulaması ile uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklar 100µl sistem sıvısı ile yeniden muamele edilip 5 dakika inkübasyon sonunda Luminex (Luminex Corporation, USA) cihazında analiz edilmiştir. Standart eğriden faydalanarak sitokin konsantrasyonu cihaz tarafından hesaplanmıştır.

Serum TGF-beta düzey ölçümü: ELISA tekniği kullanılarak, plazmada kantitatif olarak ölçülmüştür (DIAGNOSTICA STAGO, Fransa). Örnekler antikoagülan olarak sitrat kullanılan tüplere alınmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri 2500g'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanmış ve çalışma dönemine kadar -20 Cº'de saklanmıştır. Tüm örnekler, kontrol ve standartlar iki kez çalışılmıştır. Çalışma öncesi 37 Cº'de 15 dk inkübe edilmiş örnekler 1:51 oranında dilue edilmiş ve 96 test ELISA pleyti kullanılarak, 200µl örnek, kontrol ve standartlar kuyucuklara eklenmiştir. 1 saat oda sıcaklığında gerçekleşen inkübasyon sonunda örnekler 5 kez yıkama

solüsyonu ile yıkanıp, 200µl peroksidaz-konjugat sekond anti human TGF eklenerek örnekler oda sıcaklığında 1 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda konjugatı uzaklaştırmak için 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanıp ardından da renklenmeyi sağlamak için TMB (Tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu eklenmiştir. 5 dakika inkübasyon sonunda stop solüsyonu (1M H2SO4) ile reaksiyon sonlandırılarak 1 saat içinde 450nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır (VERSA max Mikroplate Reader Moleculer Devices, USA). Elde edilen O.D. (optik dansite) ölçümleri, logaritmik-logaritmik grafik kağıdında, ng/ml olarak değerlendirilmiştir.

Trombomodülin düzey ölçümü: ELISA tekniği kullanılarak, plazma TMD miktarı kantitatif olarak ölçülmüştür (DIAGNOSTICA STAGO, Fransa). Örnekler antikoagülan olarak sitrat kullanılan tüplere alınmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri 2500g'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanmış ve çalışma dönemine kadar -20 Cº'de saklanmıştır. Test örnekleri ve standartlar iki kez çalışılmış, çalışma öncesi 37 Cº'de 15 dakika inkübe edilmiş test örnekleri 1:5 oranında sulandırılmıştır. 96 test ELISA pleyti kullanılan çalışmada, 200µl örnek ve standartlar kuyucuklara eklenerek 2 saat oda sıcaklığında (18-25Cº) gerçekleşen inkübasyon sonunda örnekler 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. 200µl anti–trombomodulin peroksidaz-konjugat eklenen örnekler, oda sıcaklığında 2 saat daha inkübe edilip, İnkübasyon sonunda konjugatı uzaklaştırmak için 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmış, ardından da renklenmeyi sağlamak için OPD (Ortho-phenylenediamine)/üre peroksidaz substrat solüsyonu eklenmiştir. 8 dakika inkübasyon sonunda 50µl stop solüsyonu (3M H2SO4) ile reaksiyon sonlandırılıp 10 dakika sonra 492nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır (VERSA max Mikroplate Reader Moleculer Devices, USA). Elde edilen O.D. (optik Dansite) ölçümleri, logaritmik-logaritmik grafik kağıdında, ng/ml olarak değerlendirilmiştir.

Thrombin jenerasyon zamanı ölçümü: Çalışma grubunu oluşturan hastalardan 1ml 0.109M trisodyum Citrate içeren tüplere, 9ml periferik kan

örneği alımış ve alınan periferik kan örnekleri, 15dk. 2500g'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazma örnekleri -20 ˚C'de saklanıp "Thrombin Generation Kitleri" kullanılarak çalışılmıştır. Çalışmada; trombin kalibratörü, PPP-Reagent 5pM, PPP-Reagent Low, PPP-Reagent Hıgh, FluCa-Kit kimyasalları kullanılmıştır.

- **Thrombin Kalibratör**: 1ml distile su ile sulandırıldığında kullanıma hazırdır. 20µl trombin kalibtatörü, 80µl plazma örneği ile muamele edilmiştir.
- **PPP-Reagent Low**: 1ml distile su ile sulandırılmıştır. 20µl PPP-reagent low, 80µl plazma ile karıştırılıp örneklerin bulunduğu kuyucuğa 20µl FluCA ilave edilmiştir.
- **PPP-Reagent High**: 1ml distile su ile sulandırılmıştır. 20µl PPP-reagent high, 80µl plazma ile karıştırılıp örneklerin bulunduğu kuyucuğa 20µl FluCA ilave edilmiştir.
- **FluCa Kit**: Fluo-Buffer, Fluo-Substrate solüsyonlarından oluşur. Fluo-Buffer çalışma öncesinde 37˚C su banyosunda bekletilir. Fluo-Buffer, Fluo-Substrate solüsyonları her çalışmada bir arada kullanılmış ve her kuyucuğa 20µl FluCA Kit ilave edilmiştir.

Yukarıda belirtilen şekillerde hazırlanan kitler, kuyucuklarda 80µl hasta örnekleri ile muamele edildikten sonra Thrombinoscope (Netherlend) cihazında değerlendirilme esasına göre yapılmıştır ve trombin jenerasyonu zamanı 5 parametre ile değerlendirilmiştir. Bunlar:

1. **Log Time:** Trombin jenerasyonunda pikin başladığı zaman (dakika)
2. **ETP:** Endojen Trombin Potansiyeli (nM-dakika)
3. **Peak:** Pikin yüksekliği (trombin aktivitesi-nM)
4. **Tt-Peak (Time to Peak):** Pikin tepe noktasına yükseldiği ana kadar olan zaman (pike varış zamanı) (dakika)
5. **Start Tail:** Kuyruğun başladığı zaman (dakika)

Serum sEPCR düzey ölçümü: ELISA tekniği kullanılarak, plazma örnekleri içerisinde Endotelial Protein C Resöptör proteini kantitatif olarak ölçülmüştür (DIAGNOSTICA STAGO, Fransa). Örnekler antikoagülan olarak sitrat kullanılan tüplere alınmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri 2500g'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanmış ve çalışma dönemine kadar -20 Cº'de saklanmıştır. Tüm örnekler, kontrol ve standartlar duplike olarak çalışılmıştır. Çalışma öncesi 37 Cº'de 15 dk inkübe edilmiş örnekler 1:51 oranında dilue edilmiş ve 96 test ELISA pleyti kullanılarak, 200µl örnek, kontrol ve standartlar kuyucuklara eklenmiştir. 1 saat oda sıcaklığında gerçekleşen inkübasyon sonunda örnekler 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanıp, 200µl peroksidaz-konjugat sekond anti human sEPCR eklenerek örnekler oda sıcaklığında 1 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda Konjugatı uzaklaştırmak için 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanıp ardından da renklenmeyi sağlamak için TMB (Tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu eklenmştir. 5 dakika inkübasyon sonunda stop solüsyonu (1M H2SO4) ile reaksiyon sonlandırılarak 1 saat içinde 450nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır (VERSA max Mikroplate Reader Moleculer Devices, USA). Elde edilen O.D. (optik dansite) ölçümleri, logaritmik-logaritmik grafik kağıdında, ng/ml olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 12 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Verilere ilişkin frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalara Mann-Whitney U testi ile, değişkenler arasındaki ilişkiye ise korelasyon analizi ile bakılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p>0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı, $p<0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadaki HSP tanısı alan 23 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 17 çocuğun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri

Özellikler	Hasta grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=17)	P
Cinsiyet			**0,031**
Erkek (n)	16	6	
Kız (n)	7	11	
Yaş (yıl)			>0,05
5-9	16	8	
10-15	7	9	

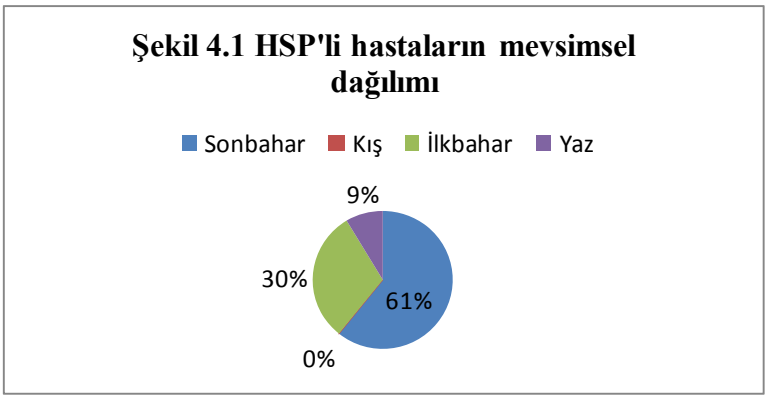
4.1. Demografik bulgular

Henoch-Scönlein Purpurası tanısı alan 23 hastanın yaş ortalaması 8,3 ± 2,5 yıldır (5-13 yıl). Erkek/kız oranı (E/K) 2,3 dür. Kontrol grubunu ise 11'i kız ve 6'sı erkek olan 17 çocuk oluşturmaktadır ve yaşları 5 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 9,4 ± 3,1 yıldır.

Gruplar arasında hem yaş ortalamaları hem de yaş gruplarının dağılımı benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark olup hasta grubunda erkekler, kontrol grubunda kızlar daha fazladır ($p=0,031$).

Hastaların bulgularının mevsimlere göre dağılımı Şekil 4.1'de görülmektedir. Hastalık, kış mevsimi dışında tüm mevsimlerde görülmüştür. Yedi hasta ilkbahar, iki hasta yaz, 14 hasta sonbahar aylarında HSP hastalığı tanısı almıştır.



Şekil 4.1. HSP'li hastaların mevsimsel dağılımı

Hastaların öz ve soy geçmişlerinde, bir kız hastanın erkek kardeşinde HSP geçirme öyküsü dışında bir özellik yoktu.

4.2. Etiyoloji

Hasta grubundaki 18 hastada hastaneye gelişlerinde veya 1-2 hafta öncesinde ÜSYE geçirdikleri ve bunların 10'unda ilaç kullandığı öğrenildi. ÜSYE öyküsü olan bu hastaların 15'inde boğaz ağrısı, 12'sinde ateş yakınmasının olduğu bildirildi. Hastalığın oluşumundan önce geçirilmiş veya devam eden enfeksiyon öyküsü olan hastaların altısında kullanılan ilaçların isimlerinin bilinmediği fakat antibiyotik olduğu belirtilmiş; üç hastada penisilin, bir hastada sefalosporin kullanımı rapor edilmiştir. Hastaların boğaz kültürlerinde bir hastada A-grubu-beta hemolitik streptokok üremiş diğerlerinde normal boğaz florası bulunmuştur.

4.3. Klinik Bulgular

Hasta grubunun yakınmalarının dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta grubu yakınmalarının dağılımı

Klinik Bulgular	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Döküntü	23	100
Karın ağrısı	19	82.6
Geçirilmiş veya geçirilmekte olan ÜSYE öyküsü	18	78.3
Artrit/Artralji	16	69.6
Boğaz ağrısı	15	65.2
Ateş öyküsü	12	52.1
İlaç kullanım öyküsü	10	43.5
Kusma	8	34.8
Şiddetli karın ağrısı	7	30.4
İshal	4	17.4
Bir aydan uzun süren döküntü	2	8.7
Kanlı dışkılama	2	8.7
Kanlı idrar	2	8.7

Hastaların hepsinde döküntü saptanmıştır (%100). Tüm hastalarda alt ekstremitede kalçaya kadar uzanan palpe edilebilen purpura saptanırken 5 hastada bunlara ek olarak kollarda da döküntü saptanmıştır. 6 aylık izlem sonunda 2 hastada HSP döküntüsünün 2 defa tekrarladığı belirlenmiş, bir aydan daha uzun süren persistan purpura ise 2 hastada saptanmıştır.

Karın ağrısı 23 hastanın 19'unda belirtilmiş, 7 hastada şiddetli karın ağrısı olduğu, şiddetli karın ağrısı olan 4 hastada eşlik eden kusma, 1 hastada kusma ve kanlı idrar, 2 hastada kusma ve ishal, 1 hastada kusma, ishal ve kanlı dışkılama yakınmalarının olduğu belirlenmiştir. Kanlı dışkılama yakınması olan iki hastadan birinin daha önceden Wiscoth Aldrich sendromu tanısı aldığı, trombositopenik (15.000/mm^3) olduğu öğrenilmiştir ve buna ek olarak 2 farklı hastada dışkıda gizli kan saptanmıştır.

Artrit/artralji, HSP'li hastalarda %69,6 oranında saptanmıştır. Artrit/artralji saptanan 3 hastada sağ ve sol diz, 10 hastada her iki ayak bileği, 1 hastada sağ el bileği, 2 hastada diz ve el bileği tutulumu rapor edilmiştir. Şiddetli

eklem tutulumu olarak belirtilen ayaklarının üzerine basamama bir hastada görülmüştür.

Kanlı idrar yapma yakınması (makroskobik hematüri) sadece 2 hastada saptanmış, bu hastaların bir tanesinin daha önceden Wiscoth Aldrich sendromu tanısı aldığı ve trombositopenik olduğu belirlenmiştir.

4.4. Laboratuvar bulguları

Tüm hasta grubundaki bireylerin yakınma ve klinik bulguları; idrar incelemesi, tam kan sayımı, serum üre, kreatinin, EÇH, CRP değerleri; vWF ve FVIII aktivitesi; serum TGF-beta, IL-6, IL-2, sEPCR, TMD değerleri Tablo 4.3'de; kontrol grubu serum vWF, FVIII aktivitesi, serum TGF-beta, IL-6, IL-2, sEPCR, TMD laboratuvar verileri Tablo 4.4'de verilmiştir.

İdrar incelemesi üç hasta dışında normal bulunmuştur. Bir hastada 91.1mg/m2/saat proteinüri ve daha sonra ortaya çıkan makroskobik hematüri saptanmıştı. Wiscoth Aldrich tanısı ile izlenen ikinci hastada önceden saptanmış olan proteinüri vardı ve bu hastada HSP tanısı sonrası 45 mg/m2/saat proteinüri devam etti, izlemde makroskobik hematürisi oldu. Bu proteinüri/hematürisi olan 2 hastanın CRP değerleri yüksek, vWF aktivitesi normal saptandı. Diğer başka bir hastada ise sadece mikroskobik hematüri vardı.

Hastaların ortalama serum üre değerleri 22,3 ± 9,5 mg/dl, kreatinin değerleri 0,4 ± 0,2 mg/dl saptandı. Hiçbir hastada böbrek yetmezliğine rastlanmadı.

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri 12,5 ± 1,4 g/dl (7,0-13,9 g/dl), lökosit sayısı 10670 ± 2746/mm³ (6500-16700/mm³), trombosit sayısı 370130 ± 137207/mm³ (15000-737000/mm³) bulundu. Wiscoth Aldrich sendromu tanısı alan bir hastada trombositopeni (15000/mm³) ve hemoglobin

düşüklüğü (7 gr/dl) saptanırken yedi hastada trombosit sayısı 400000/mm³'ün üzerinde olduğu belirlendi (%30,4).

Hasta grubunda ortalama CRP değerleri 2,0 ± 2,2 mg/dl (0,01-9,2 mg/dl), EÇH değerleri 28,5 ± 27,5 mm/saat (8-130 mm/saat) bulundu. Hastaların 16'sında CRP, laboratuvar üst sınırı olan 0,5 mg/dl'nin üzerindeydi ve 10'unda ateş öyküsü vardı. C Reaktif protein değeri normal olan 7 hastanın 3'ünde ise antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Eritrosit çökme hızı 10 hastada 20 mm/saatin üzerindeydi ve EÇH'ı yüksek olan 8 hastada CRP de yüksekti. Şiddetli karın ağrısı öyküsü olan 7 hastanın EÇH ve CRP düzeyleri normaldi ve bu hastaların 4'ünde antibiyotik kullanım öyküsü vardı.

Hasta grubunda ortalama vWF aktivitesi %100,3 ± 44,3 (%40-200); kontrol grubunda ise %93,7 ± 49,4 (%27-171) bulundu. Her iki grup arasında vWF aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Dört hastada ve kontrol grubundaki 3 çocukta vWF aktivitesi, normal laboratuvar değerinin üst sınırı olan %150'nin üzerindeydi. vWF aktivitesi yüksek hasta grubundaki bir hastada döküntü, artrit/artralji, GIS kanaması, şiddetli karın ağrısı vardı ve CRP yüksekti. Geri kalan 2 hastada da CRP yüksekti ve döküntü, artrit/artralji bulguları vardı. En yüksek vWF düzeyine sahip hastada ise CRP normaldi ve şiddetli karın ağrısı, döküntü, artrit/artralji yakınmaları vardı. Hasta grubunda vWF ile CRP arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0.990$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunda ortalama FVIII aktivitesi %82 ± 36,7 (%42-172), kontrol grubunda %73,2 ± 15,3 (%46-106) bulundu. Her iki grup arasında FVIII aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Faktör VIII aktivitesi 3 hastada normal laboratuvar değerinin üst sınırı olan %150'nin üzerinde saptandı. Bunların ikisinde vWF aktivitesi de üst sınırın üzerindeydi ve CRP değeri yüksekti. Diğer hastanın ise vWF ve CRP'si normaldi. Kontrol grubundaki hiçbir çocukta FVIII aktivitesi %150'nin üstünü geçmemiştir. Hasta grubunda vWF ve FVIII aktivitesi arasında anlamlı bir

ilişki saptandı (p=0.003), vWF aktivitesi arttıkça FVIII aktivitesi de artmaktadır (Tablo 4.5).

Hasta ve kontrol grubu serum TGF-beta, IL-6 ile ilgili istatistik verileri Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Hasta grubunda ortalama serum TGF-beta düzeyi 10114,4 ± 4230 pg/ml (1182-20139 pg/ml), kontrol grubunda 10369,2 ± 3136 pg/ml (6102-19641 pg/ml). TGF-beta açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,795).

Hasta grubunda ortalama serum IL-6 düzeyi 5,6 ± 15,4 pg/ml (1,2-74,8 pg/ml), kontrol grubunda 1,5 ± 1,2 pg/ml (1,2-6,2 pg/ml) saptandı**.** IL-6 değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek görüldü (p<0,05).

Hasta grubunda ortalama serum IL-2 düzeyi 1,6 ± 1,0 pg/ml (1,2-4,7 pg/ml), kontrol grubunda 1,3 ± 0,4 pg/ml (1,2-2,3 pg/ml) bulundu. IL-2 açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,567).

Hasta ve kontrol grubu serum TMD, sEPCR düzeyleri, FVIII, vWF aktivitesi ve IL-2 değerlerinin istatistik verileri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda ortalama serum TMD düzeyi 40,3 ± 13,1 ng/ml (22,5-82,6 ng/ml), kontrol grubunda 42,3 ± 8 ng/ml (27,5-57,0 ng/ml) saptandı. Trombomodülin açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,262).

Çalışmada sEPCR düzeyi hasta grubunda ortalama 103,4 ± 61,6 ng/ml (30,9-227,6 ng/ml) olup, kontrol grubunda ortalama 108,7 ± 41,8 ng/ml (44,0-195,3 ng/ml). sEPCR açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,245).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların trombin jenerasyon zamanı parametrelerinin (logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail) laboratuvar verileri sırasıyla Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da, trombin jenerasyon zamanı ile ilgili istatistik analiz sonuçları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Hasta grubunda ortalama logtime değerleri 4 ± 1,2 dakika (2,3-6,3), kontrol grubunda 3,4 ± 0,9 dakika (2,0-6,0) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte logtime değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p>0,05).

Hasta grubunda ortalama ETP değerleri 1754,7 ± 555,2 nM-dakika (929,0-3316,0) bulundu. Kontrol grubunda 2022,1 ± 720,5 nM-dakika (1167,0-3747,0) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ETP değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p=256).

Hasta grubunda ortalama PEAK değerleri 353,2 ± 102,8 nM (167,8-539,1) idi. Kontrol grubunda ise 422,5 ± 148,1 nM (197,9-886,9) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PEAK değerleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu (p=143).

Hasta grubunda ortalama ttPEAK değerleri 6,6 ± 1,4 dakika (5-9,3) idi, Kontrol grubunda ise ortalama 5,9 ± 1,2 dakika (4,0-9,0) saptandı.

Hasta grubunda ortalama starttail değerleri 21,1 ± 4,4 dakika (13,0-35,0) idi. Kontrol grubunda da 19,1 ± 4,5 dakika (12,0-32,0) saptandı.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ttPEAK ve starttail değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol ve hasta grubunda da ETP ile PEAK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. ETP arttıkça, PEAK artmaktaydı (p<0,05).

Tablo4.3. Hasta grubundaki bireylerin yakınma ve klinik bulguları; idrar incelemesi, tam kan sayımı, serum kreatinin, EÇH, CRP, serum TGF-beta, IL-6, IL-2 değerleri, vWF, FVIII aktivitesi, TMD ve sEPCR değerleri

Hasta No	Döküntü	Artralji/ Artrit	Şiddetli karın ağrısı	GIS kanama	İshal	Kusma	Tanı öncesi ilaç alımı öyküsü	Ateş	Boğaz ağrısı	Hematüri/ proteinüri	Serum kreatinin (mg/dl)	Hemoglobin (gr/dl)	Lökosit (10^3)	Trombosit (10^3)	EÇH (mm/saat)	CRP (mg/dl)	TGF-beta (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	vWF aktivitesi (%)	F VIII aktivitesi (%)	TMD (ng/ml)	sEPCR (ng/ml)
1	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-/-	0,4	13,3	9.9	368	16	0.18	9486	1,2	1,2	111	95	49,8	80,7
2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-/-	0,5	13,7	8.1	390	24	0.34	13686	2,5	1,2	147	56	32,6	39,7
3	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-/-	0,5	13,2	16.7	737	75	9.2	15486	1,2	1,2	83	58	27,5	72,6
4	+	+/+	+	-	+	+	-	+	+	-/-	0,3	13	9.4	360	12	0.6	6695,4	74,8	1,2	133	64	30,1	85,5
5	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-/-	0,5	13,4	6.5	291	8	0.1	7089	1,2	1,2	78	58	39,8	213,7
6	+	+/+	+	-	-	+	-	-	-	+/+	0,3	11,8	10.5	390	12	1.24	10831,5	2,7	1,2	71	58	34,6	30,9
7	+	+/+	-	+	-	+	-	-	-	+/+	0,9	7	9.0	15	130	3.96	1182	15,1	1,2	112	73	82,6	171,17
8	+	-	-	-	+	+	Antibiyotik	-	-	+/-	0,5	13,2	13.4	404	22	0.3	6217,5	1,2	1,2	148	**160**	33,3	77,8
9	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-/-	0,4	12,3	11.0	353	30	5.3	10335	1,2	1,2	**166**	77	38,6	52,2
10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-/-	0,6	12,3	7.1	313	20	0.53	9112,5	5,2	4,7	88	65	44,3	93,2
11	+	+	-	-	-	-	Antibiyotik	-	+	-/-	0,3	13,6	9.0	268	18	1.85	8022	1,88	2,27	**153**	**172**	50,95	57,6
12	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-/-	0,3	13,9	9.4	330	26	2.7	7221	1,2	2,27	82	51	28,2	52,7
13	+	+/+	-	-	-	-	Antibiyotik	-	+	-/-	0,5	12,2	12.6	338	10	0.2	15619,5	1,2	1,2	43	48	56,89	224,5
14	+	+/+	-	-	-	+	Antibiyotik	+	+	-/-	0,2	11,1	14.9	410	40	1.8	5082	1,2	1,2	92	64	47,3	73,3
15	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-/-	0,2	12	11.0	370	50	4.2	13585,2	1,2	4,73	66	62	28,7	164,17
16	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-/-	0,4	11,6	11.1	463	54	0.86	15600	1,88	1,2	56	63	35,2	227,59
17	+	+	-	-	-	-	Antibiyotik	+	+	-/-	0,3	12,9	14.0	493	13	2.0	20139	1,2	1,2	48	78	49,4	176,8
18	+	-	-	-	-	-	Antibiyotik	-	-	-/-	0,36	12,1	14.2	580	21	4.5	10903,5	1,2	1,2	77	88	41,2	87,19
19	+	+	+	+	+	+	Antibiyotik	-	+	-/-	0,6	14	12.7	380	16	3.33	9301,5	4	1,2	**159**	**167**	40,1	51,62
20	+	+	+	-	-	-	Antibiyotik	+	+	-/-	0,4	12,9	11.6	298	18	1.96	11856	4,21	1,2	96	77	52	131,69
21	+	+/+	+	-	-	+	Antibiyotik	+	+	-/-	0,6	13	8.0	261	14	0.29	9216,4	1,2	1,2	**>200**	105	36,1	90,35
22	+	+/+	+	-	-	+	Antibiyotik	+	+	-/-	0,4	13,4	7.5	494	18	1.9	10111,5	1,2	1,2	58	96	22,5	52,41
23	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-/-	0,6	12,9	7.8	207	10	0.01	5853	1,2	1,2	40	51	26,3	70,12

Tablo 4.4. Kontrol grubu serum vWF, FVIII aktivitesi, serum TGF-beta, IL-6, IL-2, sEPCR, TMD düzeyleri

Hasta No	FVIII aktivitesi %	vWF aktivitesi %	TGF-beta (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	sEPCR (ng/ml)	TMD (ng/ml)
1	70	91	9718,5	1,2	1,2	92,41	40,6
2	68	145	11077,5	2,5	1,2	79,17	39,2
3	106	48	12376,5	6,15	1,2	44	37,0
4	58	118	7840,5	1,2	1,2	121	27,5
5	53	27	8067	1,2	1,2	57,7	34,8
6	57	50	6931,5	1,2	2,27	89,93	30,4
7	73	126	9252	1,2	1,2	117,97	54,71
8	72	169	9319,5	1,2	1,2	159,78	52,4
9	46	33	12622,5	1,2	1,2	178,23	40,3
10	81	61	19641	1,2	1,2	195,25	40,8
11	73	54	10021,5	1,2	1,2	103,68	42
12	78	141	9676,5	1,2	1,2	110,4	57
13	98	171	9928,5	1,2	1,2	85	43,78
14	87	156	6102	1,2	1,2	149,76	47
15	78	83	14232	1,2	1,2	102,65	47,8
16	81	62	9096	1,2	2,27	96,33	37,5
17	67	59	10374	1,2	1,2	63,85	45,5

Tablo 4.5. Hasta grubunda serum vWF aktivitesi ile FVIII aktivitesi ve CRP arasındaki istatistiksel ilişki

		CRP	FVIII aktivitesi (%)
vWF aktivitesi (%)	R	-0,003	0,585
	p	0,990	0,003
	N	23	23

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu arasında serum TGF-beta, IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması

								Mann-Whitney U		
	Grup	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Sıra Ort	U	p
TGF-beta (pg/ml)	Hasta	23	10114,4	9486,0	1182,0	20139,0	4230,2	20,1		
	Kontrol	17	10369,2	9718,5	6102,0	19641,0	3136,5	21,1		
	Total	40	10222,7	9697,5	1182,0	20139,0	3761,2		186	0,795
IL-6 (pg/ml)	**Hasta**	**23**	**5,6**	**1,2**	**1,2**	**74,8**	**15,4**	**23,2**		
	Kontrol	**17**	**1,5**	**1,2**	**1,2**	**6,2**	**1,2**	**16,8**		
	Total	**40**	**3,9**	**1,2**	**1,2**	**74,8**	**11,8**		**133**	**0,025**

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu arasında serum IL-2, sEPCR, TMD değerleri, FVIII, vWF aktivitesinin karşılaştırılması

								Mann-Whitney U		
	Grup	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Sıra Ort	U	p
IL-2 (pg/ml)	Hasta	23	1,6	1,2	1,2	4,7	1,0	21,1		
	Kontrol	17	1,3	1,2	1,2	2,3	0,4	19,7		
	Total	40	1,5	1,2	1,2	4,7	0,8		182,5	0,567
sEPCR (ng/ml)	Hasta	23	103,4	80,7	30,9	227,6	61,6	18,7		
	Kontrol	17	108,7	102,7	44,0	195,3	41,8	23,0		
	Total	40	105,6	90,1	30,9	227,6	53,5		153	0,245
TMD (ng/ml)	Hasta	23	40,3	38,6	22,5	82,6	13,1	18,7		
	Kontrol	17	42,3	40,8	27,5	57,0	8,0	22,9		
	Total	40	41,2	40,2	22,5	82,6	11,2		154,5	0,262
FVIII aktivitesi (%)	Hasta	23	0,8	0,7	0,5	1,7	0,4	20,2		
	Kontrol	17	0,7	0,7	0,5	1,1	0,2	21,0		
	Total	40	0,8	0,7	0,5	1,7	0,3		187,5	0,827
vWF aktivitesi (%)	Hasta	23	1,0	0,9	0,4	2,0	0,4	21,3		
	Kontrol	17	0,9	0,8	0,3	1,7	0,5	19,4		
	Total	40	1,0	0,9	0,3	2,0	0,5		176	0,594

Tablo 4.8. Hasta grubu trombin jenerasyon zamanı logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail değerleri

Hasta No	Log time (dakika)	ETP (nM-dakika)	PEAK (nM)	ttPEAK (dakika)	Starttail (dakika)
1	4,28	1326	245,54	6,95	22
2	4,28	1423	340,87	6,62	20
3	6,28	1842	370,84	8,62	24
4	4,61	993	222,09	7,29	20
5	4,61	2529	494,6	7,29	20
6	2,94	2317	500,49	4,95	22
7	6,28	3316	456,88	9,29	35
8	3	1904	439,7	5	19
9	4	1938	345,35	7	21
10	2,67	2192	412,18	5,33	21
11	4,67	2322	539,1	7	17
12	3,33	926	191,68	5,67	22
13	3	1012	257,76	5	21
14	4	1304	390,97	6	18
15	5	1501	167,78	9	30
16	4	1510	299,19	6,67	20
17	2,67	1768	433,55	5	16
18	4	1617	281,56	7	22
19	6,33	1913	347,66	9,33	24
20	3,67	1861	366,8	6,3	20
21	3	1468	328,3	5	13
22	3,67	2030	442	6	20
23	2,33	1313	248,2	5,3	19

Tablo 4.9. Kontrol grubu trombin jenerasyon zamanı logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail değerleri

Hasta No	Log time (dakika)	ETP (nM-dakika)	PEAK (nM)	ttPEAK (dakika)	Starttail (dakika)
1	2,67	1556	429,5	5	14
2	3	1661	332,4	5,6	19
3	6	3747	563	9	32
4	3,67	1830	367,3	6,3	18
5	4,3	1422	197,9	8	24
6	2	1234	350	4	12
7	3	1790	404,7	5,3	18
8	4	2343	483	6	19
9	2,67	2247	506,1	5	15
10	3,3	1653	310,6	6,3	19
11	3	1167	301,2	5	15
12	4	2187	476,1	6	21
13	3,3	3703	886,9	5,3	21
14	3,3	1858	365,8	6	20
15	3	1960	445,1	5	18
16	3,3	2062	399,5	6	22
17	2,67	1956	363,3	6	18

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubu arasında trombin jenerasyon zamanının karşılaştırılması

								Mann-Whitney U	
	Grup	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Ss	Sıra Ort	U	p
Logtime (dakika)	Hasta	23	4,0	4,0	2,3	6,3	1,2	23,6	125	0,052
	Kontrol	17	3,4	3,3	2,0	6,0	0,9	16,4		
	Total	40	3,7	3,5	2,0	6,3	1,1			
ETP (nM-dakika)	Hasta	23	1754,7	1768,0	929,0	3316,0	555,2	18,7	154	0,256
	Kontrol	17	2022,1	1858,0	1167,0	3747,0	720,5	22,9		
	Total	40	1868,4	1836,0	929,0	3747,0	636,2			
PEAK (nM)	Hasta	23	353,2	347,7	167,8	539,1	102,8	18,2	142	0,143
	Kontrol	17	422,5	399,5	197,9	886,9	148,1	23,6		
	Total	40	382,6	367,1	167,8	886,9	127,2			
ttPEAK (dakika)	Hasta	23	6,6	6,6	5,0	9,3	1,4	23,1	135,5	0,098
	Kontrol	17	5,9	6,0	4,0	9,0	1,2	17,0		
	Total	40	6,3	6,0	4,0	9,3	1,4			
Starttail (dakika)	Hasta	23	21,1	20,0	13,0	35,0	4,4	23,5	127	0,059
	Kontrol	17	19,1	19,0	12,0	32,0	4,5	16,5		
	Total	40	20,3	20,0	12,0	35,0	4,5			

5. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein Purpurası, daha çok çocukları etkileyen; purpura, artrit, GIS ve böbrek tutulumu ile karakterize bir sistemik vaskülittir (5,6). Hastalık özellikle 5–15 yaş arasında görülmekle birlikte, iki yaş altı ve 20 yaş üzerinde nadiren saptanmaktadır (19). Çalışmamızda HSP tanısı alan 23 hastanın ortalama yaşı 8,3 ± 2,5 yıl olup yaşları 5–13 yıl arasında değişmektedir.

Cinsiyet dağılımına baktığımızda HSP'nin, Japonyadan yapılan bir çalışma haricinde, çocuklarda daha çok erkeklerde görüldüğü belirtilmektedir ve E/K oranı 1,5-2/1 olarak bildirilmiştir (13,19,20). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda E/K oranı 2,3 olup hastalık erkeklerde daha fazla görülmüştür.

Hastalık tüm yıl boyunca görülebilmesine rağmen, genellikle ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde daha sıktır. Henoch-Schönlein Purpurası olgularının %60'nın sonbahar-kış döneminde; %40'nın ise ilkbahar-yaz döneminde görüldüğü bildirilmiştir (13,19,20). Bizim çalışmamızda da %39 hasta ilkbahar-yaz döneminde; %61 hasta sonbahar-kış döneminde görülmüştür.

Enfeksiyon ajanları HSP'nin potansiyel tetikleyicileri olarak belirtilmiştir. Henoch-Schönlein Purpurasında %33-66 oranında enfeksiyon öyküsü bulunmakta ve bu enfeksiyonların %90'ını geçirilmiş veya geçirilmekte olan ÜSYE oluşturmaktadır (5,20,49-51). Genellikle hastalığın başlangıcından bir ile üç hafta önce geçirilmiş ÜSYE öyküsü mevcuttur. Ayrıca hastaların %10-30'unun boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok ürediği saptanmıştır (20,49-50). Bizim hasta grubumuzda 18 hastada (%78,2) hastaneye gelişlerinde veya 1–2 hafta öncesinde ÜSYE geçirdikleri öğrenilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalardan birinde A-grubu-beta hemolitik streptokok üremiş (%5,5) diğerlerinde normal boğaz florası bulunmuştur. Çalışmamızdaki hasta grubunda boğaz kültüründe

üreme saptanan hasta sayısının az olması, kültürün alındığı dönemde hastaların yüksek oranda antibiyotik kullanımı ile açıklanabilir.

Henoch-Schönlein Purpurasının esas bulgusu karakteristik ve simetrik yerleşimli palpe edilebilen purpura tarzındaki döküntüdür. Döküntü, hastaların %50'sinden fazlasında ilk bulgudur ve bazı vakalarda tek bulgu olabilir (5,6). Döküntü, en sık lateral malleol çevresi, ayakların ventral bölgesi, kalça, el bileği dorsal yüzünde görülmektedir. Nadiren kol ve bacak ekstansör yüzünde olabilir (5,92-97). Döküntü, yatak istirahati ile hızlı bir şekilde düzelmekle beraber ortalama süresi dört hafta olup genellikle altı haftada kaybolmaktadır. Henoch-Schönlein Purpurasında bulgular 1/3 hastada 2 haftadan daha kısa sürerken, 1/3'ünde 4 haftadan daha uzun sürmektedir ve hastaların %40'ında döküntü tekrarlamaktadır (5,6). Çalışmamızda hastaların hepsinde döküntü saptanmıştır (%100). Tüm hastalarda alt ekstremitede kalçaya kadar uzanan palpe edilebilen purpura saptanırken 5 hastada bunlara ek olarak kollarda da döküntü saptanmıştır. 6 aylık izlem sonunda 2 hastada döküntünün 2 defa tekrarladığı belirlenmiş, bir aydan daha uzun süren persistan purpura ise 2 hastada saptanmıştır.

Heoch-Sconlein Purpurasında %50-80 oranında eklem tutulumu vardır (98) ve sıklıkla tutulan eklemler diz ve ayak bileğidir. Daha az oranda el bileği, dirsek ve parmakların küçük eklemleri tutulur (5). Çalışmamızda da artrit/artralji %69,6 oranında saptanmıştır. Artrit/artralji saptanan 3 hastada sağ ve sol diz, 10 hastada her iki ayak bileği, 1 hastada sağ el bileği, 2 hastada diz ve el bileği tutulumu belirlenmiştir.

Gastrointestinal sistem bulguları ise HSP'nin %45-75'inde bulunmaktadır. Döküntü ve eklem ağrısından sonra en sık görülen bulgudur. Orofarinksten kolona kadar tüm GIS tutulabilmektedir (5). Genellikle döküntünün başladığı bir ile dört hafta içinde GIS bulguları oluşmaktadır (98). En sık görülen GIS bulgusu karın ağrısıdır (5,6). Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların yarısından fazlasında dışkıda makroskobik ya da gizli kan görülür (5,6).

Çalışmamızda karın ağrısı 23 hastanın 19'unda (%82,6) belirtilmiş, bunların 7'sinde şiddetli karın ağrısı olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında 2 hastada dışkıda makroskobik kan görülmüş, 4'ünde de dışkıda gizli kan saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda HSP'de böbrek tutulumu %20–100 arasında bildirilmiştir (3). Bu değişkenlik çalışmanın yapıldığı popülasyonun farklı olması, böbrek tutulumunu tanımlamada kullanılan kriterlerin ve mikroskopik hematüri tespit edilmesinde kullanılan metodların farklı olmasından ileri geldiği düşünülmektedir (3,5,6). Henoch-Schönlein Purpurası nefritinde idrarda ilk bulgu olarak genellikle hematüri görülmektedir. Henoch-Schönlein Purpura'li böbrek tutulumu olan hastaların %15-60'ında mikroskobik hematüri tarif edilmiştir (110-117). Derham ve Rogerson tarafından (118,119) da HSP'li hastaların %15 inde hastalığın ilk bulgusunun makroskopik hematüri olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da kanlı idrar yapma (makroskobik hematüri) ve proteinüri yakınması 2 hastada (%8,6) saptanmış, bu hastaların bir tanesinin daha önceden Wiscoth Aldrich sendromu tanısı aldığı ve trombositopenik olduğu belirlenmiş, bu 2 hastanın dışında 1 hastada ise başvuru esnasında mikroskopik hematüri saptanmış izlemdeki 3 ayda düzelmiştir.

Henoch-Schönlein Purpurasında tanıyı koyduracak kesin laboratuvar bulguları mevcut değildir. Tam kan sayımı genellikle normaldir veya uzun süren yoğun intestinal, pulmoner kanama veya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle anemi gelişebilmektedir (5,6). Ayrıca HSP hastalarında beyaz kürenin 20.000/mm^3'e kadar çıkabileceği rapor edilmiştir (5,6). Henoch-Schönlein Purpurası tanımlamasında trombositlerin normal olması gerektiği belirtilmiş fakat yapılan bazı çalışmalarda trombositopeni bulgusu, bazı hastalarda ise karın ağrısı veya GIS kanamasına bağlı trombositoz bulguları bildirilmiştir (5,6,25,87-93,126). Çalışmamızda ise hastaların hemoglobin değerleri 7,0–13,9 g/dl arasında bulunmuş ve ortalama hemoglobin düzeyi 12,5 ± 1,4 g/dl saptanmıştır. Wiscoth Aldrich sendromu tanısı ile izlenen, daha önceden hemoglobin değeri 10 g/dl saptanan; makroskobik hematüri ve GIS kanaması olan bir hastada hemoglobin değeri 11g/dl'nin altında 7 gr/dl

bulunmuştur. Çalışmadaki hastaların lökosit sayısı ortalama 10670 ± 2746/mm³ bulundu. Hiçbir hastada 20000/mm³'ün üzerinde lökosit sayısı saptanmadı. Trombosit sayısı ise hasta grubunda ortalama 370130 ± 137207/mm³ (15000–737000/mm³) saptandı. Önceden Wiscoth Aldrich sendromu tanısıyla izlenen bir hastada trombositopeni (15000/mm³) varken 7 hastada trombosit sayısı 400000/mm³'ün üzerinde bulundu (%30,4). Trombositleri >400000/mm³ olan hiçbir hastada GIS kanaması yoktu, 6'sında karın ağrısı vardı.

Henoch-Schönlein Purpurası gibi aktif vaskülitlerde genellikle kantitatif CRP yüksektir ve klinik remisyonla normale dönmektedir (14,15,20,23,92,93,128). Eritrosit çökme hızı ise hastalığın akut devresinde yükselir fakat tanı açısından bir önemi yoktur (126,128). Buradaki çalışmamızda ise hasta grubunda CRP ve EÇH değerleri ortalamaları sırasıyla 2,0 ± 2,2 mg/dl ve 28,5 ± 27,5 mm/saat saptandı. Toplam 16 hastada CRP, laboratuvar normal değerinin üst sınırı olan 0,5 mg/dl'nin üzerindeydi ve 10'unda ateş öyküsü vardı. C Reaktif protein değeri normal saptanan 7 hastanın ise 3 tanesinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Eritrosit çökme hızı 10 hastada 20 mm/saatin üzerindeydi ve EÇH yüksek olan hastaların 8'inin CRP değeri de yüksekti. Hastalardaki CRP, EÇH yüksekliği ve antibiyotik kullanımı bulguları HSP hastalarının etiyolojisinde enfeksiyona ait olabileceği düşünüldü.

Henoch-Schönlein Purpurasında, sitokin değerleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda HSP'de serumda TNF-alfa artışı saptanırken Wu ve ark. (63), HSP nefritinde serum TNF-alfa, IL–1, IL–2, IL–4 ve IL–12 düzeylerini normal bulmuşlardır (21,62). Beşbaş ve ark. (65) ise HSP'nin akut döneminde serum TNF-alfa'ı yüksek bulurken IL-1'i normal bulmuşlar, Lin ve ark. (66) da hastalığın akut döneminde IL–6 düzeyini anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Tae-Sun Ha tarafından (62) yapılan çalışmada ise HSP'de akut dönemde konvalesan döneme göre TNF-alfa düzeyinde artış olduğu; böbrek tutulumunda bu artışın anlamlı derecede yüksek olduğu vurgulanmış ve bütün bunların sonucunda serum TNF-alfa düzeyinin HSP

nefritinin hastalık aktivitesinin izlenmesinde bir marker olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak serum IL–2 değerleri kontrol ve hasta grubunda aynı ($p>0,05$), IL–6 değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) saptandı.

TNF-alfa; monosit/makrofaj ve böbrekteki renal mesangial ve epitelyal hücrelerden oluşan potent bir proinflamatuar sitokindir ve IL-1-beta, monosit kemoatraktan protein-1, TGF-beta gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve growth faktörlerin salınımını uyarır. Bunlardan multifonksiyonel bir kemokin olan ve IgA yapımı için anahtar faktör olan TGF-beta'nın HSP hastalığının akut döneminde arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (21). Bizim çalışmamızda ise serum TGF-beta düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,795$). Bu durum HSP hastalarının kliniğinin çok ağır olmaması ve bu nedenle TNF-alfanın yükselip TGF-betayı uyaramaması ile açıklanabilir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok HSP hastalarında koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve fibrinolitik sistemde bozukluk olduğu vurgulanmıştır (24-31). Yapılan bir çalışmada vaskülitin neden olduğu endotel hasarı ve rutin koagülasyon yöntemleri ile gösterilemeyen lokal koagülasyon aktivasyonunun HSP'de karakteristik olduğu vurgulanmıştır (25). Başka çalışmalarda bu endotel hasarı göstergesinin, artmış vWF ve soluble TMD olduğu belirtilmiş ve vWF ile CRP arasında pozitif bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (32,64). Bu çalışmalarda vWF'ün normal saptanması, HSP'nın ciddi sistemik tutulumu olmayan hafif formlar olmasına bağlanmıştır (28,32,33). Ayrıca HSP'de ve nefritli hastalarda TMD arttığını gösteren çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda TMD düzeyi normal saptanmıştır ve bunun nedeni olarak çalışmadaki böbrek tutulumu olan hasta sayısının az olması belirtilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama vWF değerleri % 100,3 ± 44,3; FVIII değerleri %82 ± 36,7 bulunmuştur. vWF aktivitesi 4 hastada normalin

üst sınırı olan 150'nin üzerinde saptanmıştı. Bu hastaların, 1 tanesinde döküntü, artrit/artralji, GIS kanaması, şiddetli karın ağrısı vardı ve CRP yüksekti. Geri kalan 3 hastada döküntü, artralji bulguları vardı ve CRP yüksekti. En yüksek vWF düzeyine sahip hastada CRP normal bulundu ve Hasta grubunda vWF ile CRP arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.990). Faktör VIII aktivitesi de 3 hastada normalin üst sınırı olan 150'nin üzerinde saptandı. Bu 3 hastanın iki tanesinin vWF aktivitesi de üst sınırın üzerindeydi ve CRP yüksekti. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda ortalama serum TMD düzeyi 40,3 ± 13,1 pg/ml (22,5–82,6 pg/ml), kontrol grubunda 42,3 ± 8 pg/ml (27,5–57,0 pg/ml) saptandı. Trombomodülin açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. (p=0,262)

Bizim çalışmadaki hasta grubunda vWF, FVIII aktivitesi ve TMD değerlerinin çoğunlukla normal çıkması hastalığın şiddetinin hafif olması ve sistemik tutulumu olan hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Henoch-Schonlein Purpurasında değişik klinik bulguların olması da göz önünde bulundurulduğunda; HSP patogenezinde; "sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar, proangiogenez ve endotel bariyer koruyucu" fonksiyonların bozulmasının rol oynadığı ve koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde değişiklik olduğu görülmektedir (62-68). Koagülasyon ve fibrinoliz sisteminde yer alan ve bu fonksiyonlara sahip protein C yolundaki EPCR; endotel yüzeyinde PC'i bağlar ve trombin-TMD kompleksine sunar, TMD'e bağlı trombin; PC'i proteolize ederek APC haline getirir ve aktive protein C, FVa ve FVIIIa inaktivasyonuna neden olur, trombin jenerasyonunu engeller, antikoagülan etki oluşturur (34,35,73,74). Ayrıca plazminogen aktivatör inhibitör-1'i (PAI–1) etkisizleştirerek fibrinolitik aktiviteye neden olmaktadır (35). Aktive protein C'nin endotel üzerindeki hücresel fonksiyonunda; EPCR'e ihtiyaç vardır. Böylece APC'nin sitoprotektif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar, proangiogenez ve endotel bariyer koruyucu etkisi sağlanır. Endotel protein C reseptör sinyali direkt veya indirekt (trombin jenerasyonunu azaltır) olarak inflamasyonu azaltır (73-76). Endotel protein C reseptör, bir transmembran

protein olduğu için plazma-bazlı laboratuvar yöntemleri ile ölçülmesi mümkün değildir (34,35,72-76). Endotel protein C reseptörünün çözünür hali (sEPCR) normal insan plazmasında bulunur ve plazmada ölçülebilir. Bu sEPCR, protein C ve APC'i benzer afinitede bağlar. sEPCR'nin APC'e bağlanması ile sEPCR'nin prokoagülan, proinflamatuar etkisi oluşur ve APC'nin anti-apoptotik, sitoprotektif, antiinflamatuar etkisinden sorumlu PAR–1 sinyali azalır (72).

Orhan ve ark. (77) yaptığı çalışmada belirtildiği gibi sağlıklı erişkin bireylerde sEPCR düzeyinin değiştiği ve bimodal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Plazma sEPCR düzeyi sağlıklı çocukların %80'inde 39-194ng/ml arasında saptanırken %20sinde daha yüksek değerler elde edilmiştir. Bu bimodal dağılımın nedeni bilinmemekle beraber cinsiyet, polimorfizm, diyet gibi çevresel faktörlerin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (77).

Bizim çalışmamızda ise ortalama sEPCR düzeyi hasta grubunda 103,4 ± 61,6 ng/ml (30,9–227,6 ng/ml) olup, kontrol grubunda 108,7 ± 41,8 ng/ml (44,0-195,3 ng/ml) saptandı. sEPCR açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,245). Çalışmamızda endotel hasarı göstergeleri olan vWF ve TMD düzeylerine benzer olarak sEPCR düzeyi de normal bulunmuştur. Daha önceden vWF ve TMD ve HSP ile ilgili yapılan çalışmalarda vWF'ün normal saptanması, HSP'nın ciddi sistemik tutulumu olmayan hafif formlar olmasına, TMD düzeyinin normal olması ise böbrek tutulumu olan hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır (28,32,33,64). Bizim çalışmamızda da bir endotel hasarı göstergesi olan sEPCR düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan farksız olması, hasta grubundaki HSP'li çocukların ciddi sistemik tutulumu olmayan hafif formda olması ve böbrek tutulumu olan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Daha önceden HSP'de trombin jenerasyon zamanıyla ilgili bir çalışma bildirilmemiş olmakla birlikte bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki

çocukların trombin jenerasyon zamanı 5 parametre (logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail) kullanılarak çalışılmıştır.

Hasta grubunda ortalama logtime değerleri 4,0 ± 1,2 dakika (2,3-6,3); kontrol grubunda ise ortalama 3,4 ± 0,9 dakika (2,0-6,0) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte logtime değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (p>0,05).

Hasta grubunda ortalama ETP değerleri 1754,7 ± 555,2 nM-dakika (929,0-3316,0), kontrol grubunda ortalama 2022,1 ± 720,5 nM-dakika (1167,0-3747,0) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ETP değerleri kontrol grubunda daha yüksek izlenmiştir (p=256).

Hasta grubunda ortalama PEAK değerleri 353,2 ± 102,8 nM (167,8-539,1), kontrol grubunda ortalama 422,5 ± 148,1 nM (197,9-886,9) ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PEAK değerleri kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır (p=143).

Kontrol ve hasta grubunda ETP ile PEAK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ETP arttıkça, PEAK artmaktadır (p<0,05).

Hasta grubunda ortalama ttPEAK değeri 6,6 ± 1,4 dakika (5-9,3), kontrol grubunda 5,9 ± 1,2 dakika (4,0-9,0) bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda ortalama starttail değerleri 21,1 ± 4,4 dakika (13,0-35,0), kontrol grubunda da 19,1 ± 4,5 dakika (12,0-32,0) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ttPEAK ve starttail değerleri hasta grubunda daha yüksek görülmüştür. Bu beş parametrenin değerlendirilmesi bize HSP'de koagülasyondan çok kanama eğiliminin daha ön planda olduğunu düşündürmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubunda serum IL-6 değerleri anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) saptanırken, serum IL-2 değerleri aynı saptandı ($p>0,05$).

2. Serum TGF-beta açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,795$).

3. Hasta grubunda ortalama vWF aktivitesi %100,3 ± 44,3; FVIII aktivitesi %82 ± 36,7 bulunmuştur. vWF ve FVIII aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir ($p<0,05$). vWF aktivitesi arttıkça FVIII artmaktadır. Hasta grubunda vWF ile CRP arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. ($p=0.990$). Hasta ve kontrol grubu arasında vWF ve FVIII aktivitesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

4. Hasta grubunda ortalama serum TMD düzeyi 40,3 ± 13,1 pg/ml (22,5-82,6 pg/ml), kontrol grubunda ise 42,3 ± 8,0 pg/ml (27,5-57,0 pg/ml) saptandı. TMD açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

5. Çalışmada sEPCR düzeyi hasta grubunda ortalama 103,4 ± 61,6 ng/ml (30,9-227,6 ng/ml), kontrol grubunda ortalama 108,7 ± 41,8 ng/ml (44,0-195,3 ng/ml) saptandı. sEPCR açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

6. Hasta grubunda trombin zamanı göstergesi parametresinden biri olan ortalama logtime değerleri 4,0 ± 1,2 dakika (2,3-6,3); kontrol grubunda 3,4 ± 0,9 dakika (2,0-6,0) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte logtime değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$).

7. Hasta grubunda ortalama ETP değerleri 1754,7 ± 555,2 nM-dakika (929,0-3316,0), kontrol grubunda 2022,1 ± 720,5 nM-dakika (1167,0-3747,0) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ETP değerleri kontrol grubunda daha yüksek izlenmiştir (p>0,05).

8. Hasta grubunda ortalama PEAK değerleri 353,2 ± 102,8 nM (167,8-539,1), kontrol grubunda 422,5 ± 148,1 nM (197,9-886,9) ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PEAK değerleri kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır (p>0,05).

9. Kontrol ve hasta grubunda ETP ile PEAK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ETP arttıkça, PEAK artmaktadır (p<0,05).

10. Hasta grubunda ortalama ttPEAK değeri 6,6 ± 1,4 dakika (5-9,3), kontrol grubunda 5,9 ± 1,2 dakika (4,0-9,0) bulunmuştur.

11. Hasta grubunda ortalama starttail değerleri 21,1 ± 4,4 dakika (13,0-35,0), kontrol grubunda 19,1 ± 4,5 dakika (12,0-32,0) saptanmıştır.

12. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ttPEAK ve starttail değerleri hasta grubunda daha yüksek görülmüştür (p>0,05). Bu beş parametrenin (logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail) oluşturduğu trombin jenerasyon zamanın değerlendirilmesi bize HSP'de kanama eğiliminin daha ön planda olduğunu göstermiştir.

Bütün bu bulguların sonucunda, hasta grubunda endotel hasarı göstergesi olan vWF, FVIII aktivitesi ve TMD değerlerinin genellikle normal çıkması hastalığın şiddetinin hafif olması ve sistemik tutulumu olan hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. sEPCR düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan farksız olması, hasta grubundaki HSP'li çocukların ciddi sistemik tutulumu olmayan hafif formda olması ve böbrek tutulumu olan hasta sayısının az

olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Daha önceden HSP hastalarında trombin jenerasyon zamanı ile ilgili bir çalışma bildirilmemiştir.

Bu çalışma, ciddi sistemik ve renal tutulumu olmayan 23 hastadan oluşanpopülasyonda yapılmıştır. Bu bulgularla HSP'lı hastalarda koagülasyondan çok kanama eğiliminin olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalara benzer olarak hasta sayısının az olması ve hastalardaki bulguların hafif olmasının bu sonuçları etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır.

ÖZET

Henoch-Scönlein Purpurası tanısı alan hastalarda inflamasyon, koagülasyon ve sEPCR'nin öneminin araştırılması

Henoch-Schönlein Purpurası, daha çok çocukları etkileyen; purpura, artrit, GIS kanaması ve böbrek tutulumu ile karakterize bir sistemik vaskülittir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen inflamatuar mediatörler, endotel hasarı, koagülasyon ve fibrinolitik sistemde bozukluk olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, 23 HSP tanısı alan hasta grubu ile bir sağlık sorunu olmayan 17 çocuktan oluşan kontrol grubunda serum TGF-beta, IL-6, IL-2, TMD düzeyleri, vWF ve FVIII aktivitesi, sEPCR, trombin jenerasyon zamanı çalışıldı.

Henoch-Schönlein Purpurası tanısı alan 23 hastanın yaş ortalaması 8,3 ± 2,5 yıldır (5–13 yıl). Değişik oranda artrit/artralji, karın ağrısı şikayetleri olan 23 hastanın ikisinde renal tutulum saptanmıştır. Sitokinlerden TGF-beta ortalama serum düzeyi 10114,4 ± 4230 pg/ml; IL–6 düzeyi 5,6 ± 15,4 pg/ml ve IL-2 düzeyi 1,6 ± 1,0 pg/ml bulunmuştur. TGF-beta ve IL-2 açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemişken ($p>0,05$), IL-6 değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunda endotel hasarı göstergesi olan ortalama vWF aktivitesi %100,3 ± 44,3; FVIII aktivitesi % 82 ± 36,7 ve TMD düzeyi 40,3 ± 13,1 ng/ml bulunmuştur. Her iki grup arasında vWF, FVIII aktivitesi ve TMD düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). sEPCR düzeyinin hasta grubunda ortalama 103,4 ± 61,6 ng/ml (30,9–227,6 ng/ml), kontrol grubunda ise ortalama 108,7 ± 41,8 ng/ml (44,0–195,3 ng/ml) olduğu belirlenmiştir ve sEPCR açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,245$). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki çocukların trombin jenerasyon zamanı 5 parametre (logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail) kullanılarak çalışılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte logtime değerleri hasta grubunda daha yüksek ($p>0,05$), ETP ve PEAK değerleri kontrol grubunda daha yüksek ($p>0,05$)

bulunmuştur. Ayrıca kontrol ve hasta grubunda ETP ile PEAK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ETP arttıkça, PEAK artmaktadır ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ttPEAK ve starttail değerleri hasta grubunda daha yüksek görülmüştür. Bu beş parametrenin değerlendirilmesi bize HSP'de kanama eğiliminin daha ön planda olduğunu düşündürmüştür. Daha önceden HSP'de trombin jenerasyon zamanıyla ilgili bir çalışma bildirilmemiştir.

Sonuç olarak serum IL-6 ve IL-2 değerleri daha önceden HSP ile ilgili yapılmış olan çalışmalarla uyumlu bulundu. Ortalama vWF, FVIII ve TMD, sEPCR değerlerinin normal bulunması hastalarda hastalığın şiddetinin hafif olması ve sistemik tutulumu olan hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Hastalığın patogenezinde sEPCR'nin ve trombin jenerasyon zamanının değerlendirilmesi için daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu; hafif bulguları olan ile sistemik ve renal tutulumu olan iki hasta grubunda yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Henoch-Scönlein Purpurası, sitokinler, koagülasyon, endotel hasar göstergeleri, sEPCR, trombin jenerasyon zamanı

SUMMARY

The evaluation of the importance of inflammation, coagulation and sEPCR in the pathogenesis of Henoch-Schönlein Purpura

Henoch-Schönlein purpura that primarily occurs in children is a systemic vasculitis, characterized by cutaneous purpura, arthritis, GIS bleeding and renal involement. The pathogenesis is not really understood but inflammatory mediators, endothelial damage, coagulation and fibrinolytic system disfunction are thought to be the possible mechanisms underlying HSP. In this study; serum TGF-beta, IL-6, IL-2, TMD, sEPCR levels, vWF and factor VIII activities, thrombin generation time were studied in 23 HSP patient and 17 control children.

The mean age of twenty-three children with HSP was 8,3 ±2,5 years, range 5.0-13.0 years. Arthritis/arthralgia, abdominal pain were seen in different ratio in 23 HSP children with renal involement only in 2 patients. In HSP group, the mean serum concentration of TGF-beta was 10114,4 ± 4230 pg/ml; IL-6 was 5,6 ± 15,4 pg/ml and IL-2 was 1,6 ± 1,0 pg/ml. There were no significant differences in TGF-beta and IL-2 levels between HSP and control groups ($p>0.05$) and there was a significant difference in IL-6 levels between two groups ($p<0.05$). Endothelial damage markers vWF, FVIII mean activitiy and TMD mean levels were found to be %100,3 ± 44,3, % 82 ± 36,7 and 40,3 ± 13,1 ng/ml respectively. Serum concentrations of vWF, FVIII and TMD levels did not differ from those in the healthy controls ($p>0.05$). The mean serum levels of sEPCR for HSP group was 103,4 ± 61,6 ng/ml (30,9-227,6 ng/ml) and 108,7 ± 41,8 ng/ml (44,0-195,3 ng/ml) for control group. There was no significant difference in sEPCR levels between HSP and control groups. ($p=0,245$). There was no any study for thrombin generation time in HSP patients. Five parameters (logtime, ETP, PEAK, ttPEAK, starttail) which shows thrombin generation time were studied in HSP and control groups. In HSP group, the logtime was higher, the ETP and PEAK were lower

compared to control group but they were not statistically significant (p>0.05). Additionally there was a significant correlation between ETP and PEAK in both groups (p<0,05). ttPEAK and starttil values were higher in HSP group but they were not statistically significant (p>0.05). These thrombin generation time values suggest that bleeding tendency was more important than coagulation.

In conclusion in this study there was no any significant difference in vWF, FVIII activities, TMD and sEPCR levels between two groups and these thrombin generation time values suggest that bleeding tendency was more important than coagulation. This difference between our and other's study could be due either to the smaller number of our children with renal involement. Finally, new studies are needed with large number of HSP patients with and without renal involement.

Key Words: Henoch-Schönlein purpura, cytokines, coagulation, endothelium damage markers, sEPCR, thrombin generation time

KAYNAKLAR

1. Heberden, W. Commentarii Di MMorborium-Historia et Curatione, chapter 78. Payne, London. 1801.
2. Schönlein, JL. Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie, p.41. Etlinger, Würzburg. 1832.
3. Meadow R. Schönlein-Henoch syndrome. *Arch Dis Child* 1979;11:822-4.
4. Philpott MG. The Schoenlein-Henoch syndrome in childhood with particular reference to the occurance of nephritis. *Arch Dis Child* 1952;135:480-1.
5. Robson WL, Leung A.K. Henoch-Schonlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-94.
6. Haycock G. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davison AM, Grunfeld J-P, Kerr DNS et al. EDS. Oxford Textbook of Clinical Nephrology University Press, 1998:858-76.
7. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 66: 95-122.
8. Gietka M. On The Aetıology Of Schoenleın-Henoch Syndrome. *Ann Paediatr* 1964;203:145-56.
9. Brun C, Bryld C, Fenger L, Jorgensen F. Glomerular lesions in adults with the Schönlein-Henoch syndrome. A light and electron microscopy study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1971;79:569-83.
10. White RH. Henoch-Schönlein nephritis. *Br Med J* 1971;5762:653-4.
11. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Reumatology 1990 criteria fort he classification of Henoch-Schönlein Purpura. Arch Rheum 1990;33:1114-21.
12. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T,Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PReS

endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.

13. Fervenza FC. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int J Dermatol* 2003;42:170-7.
14. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro CM. Cutaneous vasculitis. *J Cutan Pathol* 2003;30:161-73.
15. Singh S, Dass R. Clinical approach to vasculitides. *Indian J Pediatr* 2002;10:881-8.
16. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:411-25.
17. Jessop SJ. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995;10:942-5.
18. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315-22.
19. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.
20. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:395-409.
21. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008;7:179-84.
22. Ozaltin F, Besbas N, Uckan D, Tuncer M, Topaloglu R, Ozen S, Saatci U, Bakkaloglu A. The role of apoptosis in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2003;22:265-7.

23. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:35-40.

24. Topaloglu R, Bayrakci US, Cil B, Orhon D, Bakkaloglu A. Henoch-Schönlein purpura with high factor VIII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence? *Rheumatol Int* 2008;28:935-7.

25. Brendel-Müller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1084-8.

26. Prandota J, Pankow-Prandota L, Kotecki L. Impaired activation of the fibrinolytic system in children with Henoch-Schönlein purpura: beneficial effect of hydrocortisone plus Sigma-aminocaproic acid therapy on disappearance rate of cutaneous vasculitis and fibrinolysis. Am J Ther 2001;8:11-9.

27. Besbas N, Erbay A, Saatçi U, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R.Thrombomodulin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol 1998;16:95-8.

28. Yilmaz D, Kavakli K, Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Hematol Oncol 2005;22:41-8.

29. Karamadoukis L, Ludeman L, Williams AJ. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral haemorrhage in an adult patient: a case report. *J Med Case Reports* 2008;12:200.

30. Shin JI, Lee JS, Lyu CJ, Oh SH. Bleeding tendency and disease activity in Henoch-Schönlein purpura: comment. *J Dermatol* 2007;34:282.

31. Shin JI, Lee JS. High factor VIII or homocysteine levels and thrombosis in Henoch-Schönlein purpura*. Rheumatol Int* 2009;29:1251-2.

32. Soylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, Buyan N, Hasanoglu E. Circulating adhesion molecules ICAM-1, E-selectin, and von Willebrand Factor in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1996;75:507-11.

33. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC, Aceto G, Altomare M, Schettini F. Von Willebrand factor and factor XIII in Children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1995;9,603-5

34. Esmon CT. The endothelial protein C receptor. *Curr Opin Hematol* 2006;13:382-5.

35. Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1374-83.

36. Yoshioka K, Takemura T, Aya N, Akano N. Monocyte infiltration and cross-linked fibrin deposition in IgA nephritis and Henoch-Schonlein Purpura nephritis. *Clin Nephrol* 1989;32:107-12.

37. Montoliu J, Lens M, Torras A. Henoch-Schonlein Purpura and Ig A Nephropathy in father and son. *Nephron* 1990;50:77-9.

38. Ono T, Muso E, Suyama K, Oyama A, Matsushima H, Yashiro M, Kuwahara T,Yoshida H, Kanatsu K, Sasayama S. Intraglomerular deposition of intact cross-linked fibrin in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Nephron* 1996;74:522-8.

39. Ravelli A, Carnevale-Maffe G, Ruperto N, Ascari E, Martini A. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein syndrome occurring in the same patient. *Nephron* 1996;72:111-12.

40. Davin CJ, Weening J. Diagnosis of Henoch-Schonlein Purpura: renal or skin biopsy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1201-03.

41. Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ. Ig A1 is the major IgA subclass in cutaneous blood vessels in Henoch-Schonlein purpura. *Brit Assoc Dermatol* 1999;142:859-62.

42. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.

43. Borras-Blasco J, Enriquez R, Amoros F, Cabezuelo JB, Navarro-Ruiz A, Perez M, Fernandez J. Henoch-Schonlein purpura associated with clarithromycin. Case report and review of literature*. Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:213-6.

44. Bhullar N, Folzenlogen DD. Henoch-Schonlein purpura: upper respiratory tract infection or drug induced? *Arch Intern Med* 2002;162:222-3.

45. Brouard M, Piguet V, Chavaz P, Borradori L. Schonlein-Henoch purpura associated with losartan treatment and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies of x specificity. *Br J Dermatol* 2001;145:362-3.

46. Lambert EM, Liebling A, Glusac E, Antaya RJ. Henoch-Schonlein purpura following a meningococcal vaccine. *Pediatrics* 2003;112:e491.

47. Chave T, Neal C, Camp R. Henoch-Schonlein purpura following hepatitis B vaccination. *J Dermatolog Treat* 2003;14:179-81.

48. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child* 1960;99:833-54.

49. Bywaters EG, Isdale I, Kempton JJ. Schönlein-Henoch purpura; evidence for a group A beta-haemolytic streptococcal aetiology. *Q J Med* 1957;16:161-75.

50. Ayoub EM, Hoyer J. Anaphylactoid purpura: Streptococcal antibody titers and β1c-globulin levels. *J Pediatr* 1969;75:193-201.

51. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:366-70.

52. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol* 2009;48:1157-65.

53. Cioc AM, Sedmak DD, Nuovo GJ, Dawood MR, Smart G, Magro CM. Parvovirus B19 associated adult Henoch-Schönlein purpura. *J Cutan Pathol* 2002;29:602-7.

54. Diaz F, Collazos J. Glomerulonephritis and Henoch-Schönlein purpura associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2000;53:237-8.

55. Watanabe T, Oda Y. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Pediatr Int* 2000;42: 94-6.

56. Kalyoncu M, Odemis E, Yaris N, Okten A. Association of Henoch-Schönlein purpura with varicella zoster. *Indian Pediatr* 2003;40:274-5.

57. Galaria NA, Lopressti NP, Magro CM. Henoch-Schönlein purpura secondary to subacute bacterial endocarditis. *Cutis* 2002;69:269-73.

58. Islek I, Kalayci AG, Gok F, Muslu A. Henoch-Schönlein purpura associated with hepatitis A infection. *Pediatr Int* 2003;45:114-6.

59. Magnaval J.F, Morassin B. Henoch-Schönlein purpura associated with Toxocara canis infection. *J Rheumatol* 2000;27:818-9.

60. Demircin G, Oner A, Erdogan O, Bulbul M, Memis L. Henöch-Schönlein purpura and amebiasis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:489-91.

61. Novak J, Szekanecz Z, Sebesi J, Takats A, Demeter P, Bene L, Sipka S, Csiki Z. Elevated levels of anti-Helicobacter pylori antibodies in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36:307-11.

62. Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2005;20:149-53.

63. Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai CY. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura. *Nephron* 1996;74:79-88.

64. Carlo del VG, Rosa P, Maria A, Laura P, Gabriella A, Giuseppe L, Domenico de M, Paola G. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schönlein purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008;30:623-9.

65. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas AM. The role of cytokines in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997;26:456-60.

66. Lin CY, Yang YH, Lee CC, Huang CL, Wang LC, Chiang BL. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:476-82.

67. Gattorno M, Pico P, Barbano G, Stalla F, Sormani M, Buoncompagni A, Gusmano R, Borrone C, Pistoia V. Differences in tumor necrosis factor-alfa soluble receptor serum concentrations between patients with Henoch-Schönlein Purpura and pediatric systemic lupus erythematosus: Pathogenetic implications. *J Rheumatol* 1998;25:361-65.

68. Gok F, Ugur Y, Ozen S, Dagdeviren A. Pathogenesis-related adhesion molecules in Henoch-Schonlein vasculitis. *Rheumatol Int* 2008;28:313-6.

69. Sari I, Akar S, Secil M, Birlik M, Kefi A, Onen F, Celebi I, Akkoc N. Thrombosis and priapism in a patient with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2005;6:472-4.

70. Shin JI, Lee JS, Kim HS. Lupus anticoagulant and IgM anti-phospholipid antibodies in Korean children with Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2009;38:73-4.

71. O'Brien LA, Gupta A, Grinnell BW. Activated protein C and sepsis. *Front Biosci.* 2006;11:676-98.

72. Gandrille S. Endothelial cell protein C receptor and the risk of venous thrombosis. *Haematologica* 2008;93:812-6.

73. Thiyagarajan M, Cheng T, Zlokovic BV. Endothelial cell protein C receptor: role beyond endothelium? *Circ Res* 2007;100:155-7.

74. Diehl JL, Borgel D. Sepsis and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2005;5:454-60.

75. Mosnier LO, Griffin JH. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Front Biosci*. 2006;11:2381-99.

76. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *J Thrombolysis* 2010;29:46-51.

77. Orhon FS, Ergun H, Egin Y, Ulukol B, Baskan S, Akar N. Soluble endothelial protein C receptor levels in healthy population. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:46-51.

78. Besbas N, Erbay A, Saatci U, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R. Thrombomodulin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor–1 in Henoch-Schönlein purpura *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:95-8.

79. Koarada S, Tsuneyoshi N, Haruta Y, Tada Y, Mitamura M, Inoue H, Ohta A, Fukudome K, Nagasawa K. Effect of disease activity and corticosteroids on serum levels of soluble endothelial cell protein C receptor in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2009;19:173-9.

80. Lofters WS, Pineo GF, Luke KH, Yaworsky RG. Henoch-Schönlein purpura occurring in three members of a family. *Can Med Assoc J* 1973;109:46-8.

81. Levy-Khademi F, Korman SH, Amitai Y. Henoch-Schönlein purpura: simultaneous occurrence in two siblings. *Pediatr Dermatol* 2000;17:139-40.

82. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.

83. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:948-9.

84. Amoli MM, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2004;31:295-8.

85. Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. Interleukin-1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schönlein nephritis and IgA nephropathy? *Kidney Int* 1997;51:1938-42.

86. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Coppo R, Cornaglia M, Guarrera S, Mazzola G, Scolari F. Immunogenetics of Henoch-Schöenlein disease. *Eur J Immunogenet* 1997;24:323-33.

87. Lhotta K, König P, Hintner H, Spielberger M, Dittrich P. Renal disease in a patient with hereditary complete deficiency of the fourth component of complement. *Nephron* 1990;56:206-11.

88. Abou-Ragheb HH, Williams AJ, Brown CB, Milford-Ward A. Plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a in patients with IgA nephropathy/Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* 1992;62:22-6.

89. Kawana S, Nishiyama S. Serum SC5b-9 (terminal complement complex) level, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Dermatology* 1992;184:171-6.

90. Jin DK, Kohsaka T, Jun A, Kobayashi N. Complement 4 gene deletion in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Child Nephrol Urol* 1992;12:208-11.

91. Ault BH, Stapleton FB, Rivas ML, Waldo FB, Roy S 3rd, McLean RH, Bin JA, Wyatt RJ. Association of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis with C4B deficiency. *J Pediatr* 1990;117:753-5.

92. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;4:380-3.

93. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:1-8.

94. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. *Ann Med Int* 1999:150;143-150.

95. Lawee D. Atypical clinical course of Henoch-Schönlein purpura. *Can Fam Physician* 2008;54:1117-20.

96. Robson WL, Leung AK, Lemay M. The pressure-dependent nature of the rash in Henoch-Schönlein purpura. *J Singapore Paediatr Soc* 1992;34:230-1.

97. Saulsbury FT. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 1998;15:357-9.

98. Bagga A, Kabra SK, Srivastava RN, Bhuyan UN. Henoch-Schönlein syndrome in northern Indian children. *Indian Pediatr* 1991;28:1153-7.

99. Greenberg LW. Nailfold capillary abnormalities in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 1983;103:665-6.

100. Pore G. GI lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002;55:283-6.

101. Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, Min YI, Auh YH. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings. *Am J Roentgenol* 1997;168:965-8.

102. Kato S, Ebina K, Naganuma H, Maisawa S, Nakagawa H. Intestinal IgA deposition in Henoch-Schönlein Purpura with severe gastro intestinal manifestation. *Eur J Pediatr*. 1996;55:91-95.

103. van Laar JA, Meijssen MA, Van't Veen A, Tjiong HL, van Blankenstein M. Schonlein-Henoch purpura with severe duodenal involvement treated with corticosteroids. *Endoscopy* 1998;30:S68.

104. Kagimoto S. Duodenal findings on ultrasound in children with Schönlein-Henoch purpura and gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1993;16:178-82.

105. Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Karabulut R, Aral YZ, Konus O,Basaklar AC, Kale N. Conservative treatment for small intestinal intussusception associated with Henoch-Schönlein's purpura. *Surg Today* 2002;32:1031-4.

106. Lamireau T, Rebouissoux L, Hehunstre JP. Intravenous immunoglobulin therapy for severe digestive manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2001;9:1081-2.

107. Wang L, Huang FC, Ko SF, Cheng MT. Successful treatment of mesenteric vasculitis caused by Henoch-Schonlein purpura with methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2003;22:140-2.

108. Kato S, Shibuya H, Naganuma H, Nakagawa H. Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:482-4.

109. Cheung KM, Mok F, Lam P, Chan KH. Pancreatitis associated with Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2001;37:311-3.

110. Szeto CC, Choi PC, To KF, Li PK, Hui J, Chow KM, Leung CB, Lui SF, Mac-Moune Lai F. Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Mod Pathol* 2001;14:635-40.

111. Assadi F. Childhood Henoch-Schönlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. *Iran J Kidney Dis* 2009;1:17-21.

112. Rieu P, Noël LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:151-9.

113. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M,González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.

114. Uthman I, Kassak K, Nasr FW. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: comment on the article by Blanco et al. *Arthritis Rheum* 1998;41:1518-20.

115. Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:162-8.

116. Li Volti S, Mollica F. Henoch-Schönlein nephritis. *Eur J Pediatr* 1989: 148:378-80.

117. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:196-201.

118. Derham RJ. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977;2:262.

119. Derham RJ, Rogerson MM. The Schönlein-Henoch syndrome with particular reference to renal sequelae. *Arch Dis Child* 1956;159:364-8.

120. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatr* 2009;12:1882-9.

121. Stewart M, Savage M, Bell B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988;147:113-15.

122. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-9.

123. García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA.. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28:1019-24.

124. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L. Long term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. Nephrol Dial Transplant. 1997;12:2277-83.

125. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initialprognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007;3:259-66.

126. Akl K. Childhood Henoch-Schönlein purpura in Middle East countries. Saudi *J Kidney Dis Transpl* 2007;2:151-8.

127. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;8788:280-2.

128. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: : Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010;169:643-50.

129. Rieu P, Noël LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults.

Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:151-9.

130. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-43.

131. Ostergaard JR, Storm K. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:339-42.

132. Imai T, Okada H, Nanba M, Kawada K, Kusaka T, Itoh S. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. *Brain Dev* 2002;24:115-7.

133. Woolfenden A, Hukin J. Encephalopathy complicating Henoch-Schönlein purpura: Reversible MRI changes. *Pediatr Neurol* 1998;19:74-7.

134. Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC, Domenicucci M. Henoch-Schönlein syndrome and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and literature review. *Surg Neurol* 2003;60:339-42.

135. Goraya JS, Jayashree M, Ghosh D, Singh S, Singhi SC, Kumar L. Guillain-Barre syndrome in a child with Henoch-Schönlein Purpura. *Scand J Rheumatol* 1998;27:310-2.

136. Eun SH, Kim SJ, Cho DS, Chung GH, Lee DY, Hwang PH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int* 2003;45:484-7.

137. Eichenfield LF, Wright WK. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 1998;15:143.

138. Al-Harbi NN. Henoch-Schonlein nephritis complicated with pulmonary hemorrhage but treated successfully. *Pediatr Nephrol* 2002;17:762-4.

139. Besbas N, Duzova A, Topaloglu R, Gok F, Ozaltin F, Ozen S, Bakkaloglu A. Pulmonary haemorrhage in a 6-year-old boy with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2001;20:293-6.

140. Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pains in boys with Henoch-Schönlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol* 2000;30:125-8.

141. David S, Schiff JD, Poppas DP. Henoch-Schönlein purpura involving the glans penis. *Urology* 2003;61:1035.

142. Sandell J, Ramanan R, Shah D. Penile involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Indian J Pediatr* 2002;69:529-30.

143. Mintzer CO, Nussinovitch M, Danziger Y, Mimouni M, Varsano I. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura in children. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:138-9.

144. Ma'luf RN, Zein WM, El Dairi MA, Bashshur ZF. Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1398-9.

145. Wu TT, Sheu SJ, Chou LC, Wu TT, Sheu SJ, Sheu SJ. Henoch-Schönlein purpura with bilateral central retinal artery occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:351-2.

146. Lane W, Robson M, Leung AK. More on ureteral obstruction associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1998;12:169.

147. Bruce RG, Bishof NA, Jackson EC, Skinker DM, McRoberts JW. Bilateral ureteral obstruction associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:347-9.

148. Truttmann AC, Beretta-Piccoli BC, Carvajal-Busslinger MI, Bianchetti MG. Arterial hypertension with normal urinalysis in Henoch-Schönlein disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:523.

149. Drummond PM, Moghal NE, Coulthard MG. Hypertension in Henoch-Schönlein purpura with minimal urinary findings. *Arch Dis Child* 2001;84:163-4.

150. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1997;11:750-1.

151. Prenzel F, Pfäffle R, Thiele F, Schuster V. Decreased factor XIII activity during severe Henoch-Schoenlein purpura -- does it play a role? *Klin Padiatr* 2006;218:174-6.

152. Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1025-35.

153. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: a review article. *South Med J* 2007;100:821-4.

154. Shin JI, Lee JS. Severe gastrointestinal vasculitis in Henoch-Schöenlein purpura: pathophysiologic mechanisms, the diagnostic value of factor XIII, and therapeutic options. *Eur J Pediatr* 2007;169:1199-200.

155. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Kawasaki M, Iwai K, Hirakawa K, Tarumi K, Yao T, Iida M. GI involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002;56:920-3.

156. Tanaka H, Onodera N, Waga S, Monma N. Glomerulonephritis without IgA deposits in a case of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1999;13:597-9.

157. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998;49:9-14.