

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

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURALI ÇOCUKLARDA
AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ GEN MUTASYON SIKLIĞI VE
PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Halil KÖSE**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ.

Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

.....

.....

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE'ye, bölüm hocalarım olan Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN'e, Prof. Dr. Saadet AKARSU'ya, Doç. Dr. Yaşar DOĞAN'a, Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a, uzmanlık eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a ve Doç. Dr. Erdal TAŞKIN'a, örneklerin çalışılmasındaki katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Murat KARA'ya, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personelimize ayrıca sevgili eşim ve biricik oğlum Muhammed Ali'ye teşekkür ederim.

FÜBAP Proje No: TF.11.53 FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) nontrombositopenik purpura, artrit/artralji, karın ağrısı ve glomerülonefrit ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen akut, sistemik küçük damar vaskülit sendromudur. HSP ile Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. AAA hastalığının en önemli komplikasyonu olan amiloidozun önlenmesi için erken tanı önemlidir. MEFV geni AAA hastalığının tanısında önemli bir belirteçtir. Çalışmamızda HSP'li çocuklarda MEFV geni mutasyon sıklığına ve prognozla ilişkisine bakıldı.

Çalışmamıza Ocak 2007 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji ve Romatoloji bölümünde en az 6 ay izlenen 80 HSP'li çocuk alındı ve 22 yaygın MEFV mutasyonlarına bakıldı.

Olgularımızın 42'si erkek (%52,5), 38'i kız (%47,5) olarak ve erkek/kız oranı 1,1 olarak belirlendi. Olgularımızın yaşları 2 ile 16 arasında farklılık gösteriyordu ve yaş ortalaması $8,84 \pm 3,33$ yıl olarak bulundu. Hastaların tamamında purpurik döküntü, 64'ünde (%80) artrit/artralji, 59'unda (%73) gastrointestinal sistem (GİS), 28'inde (%35) renal tutulum saptandı.

Akdeniz Ateşi geni sıklığı normal popülasyona göre HSP'li olgularda daha fazla görüldü. 22 hastada (%27,5) MEFV mutasyonlarından en az biri saptandı. 3 hastada (%3,75) tek homozigot mutasyon, 14 hastada (%17,5) tek heterozigot mutasyon, 5 hastada (%6,3) çift heterozigot mutasyon ve tespit edildi. MEFV mutasyonlarından herhangi bir özel mutasyonla HSP'deki sistem tutulumları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MEFV mutasyonu 10 yaş üzeri ve kliniğinde şiddetli karın ağrısı olan olgularda daha yüksek oranda bulundu. Çalışmamızda MEFV mutasyonu olan olgularda GİS ve böbrek tutulumu daha yüksek saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer çalışmalar aksine, çalışmamızda MEFV mutasyonları olan hastalarda eklem tutulumu daha düşük oranda saptandı.

Sonuç olarak, HSP'li hastalarda AAA'nın sık görülmesi nedeniyle, yeni değerlendirilen her HSP'li çocukta AAA ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve öyküde sorgulanmalıdır. AAA'nın erken tanısı için ayrıntılı anamnez ve klinik değerlendirme yapılan HSP hastalarının MEFV genine bakılabilir. Bu yaklaşım bize AAA'nın erken tanı almasına ve tedavisine erken başlanmasına dolayısıyla en önemli komplikasyonu olan amiloidozun önlenmesine yarar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Henoch-Schönlein Purpura (HSP), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), MEFV

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSIS AND FREQUENCY OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER GENE MUTATIONS IN CHILDREN WITH HENOCHE-SCHONLEIN PURPURA

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common acute, systemic and small vessel vasculitic syndrome and it is characterized by nontrombocytopenic purpura, arthritis, abdominal pain, glomerulonephritis. The relationship between HSP and FMF is reported in various studies. To prevent amyloidosis which is the most common complication of FMF, early diagnosis is important. MEFV gene is an important sign in diagnosis of FMF. We studied the frequency of MEFV gene mutation in children with HSP and relationship with prognosis.

80 children with HSP with a follow up of at least 6 months in pediatric nephrology and rheumatology clinic between January 2007 and November 2011 are included in our study and 22 common MEFV gene mutation is checked.

42(52,5%) of our patients are male, 38(47,5%) are female and the ratio of male to female is 1,1. Age of our patients varies from 2 to 16 and have a mean age of $8,84 \pm 3,33$ years. All of the patients have a purpuric rash, 64 patients (80%) have a arthritis or arthralgia, 59 patients (73%) have a gastrointestinal system problem and 28 patients (35%) have a renal disease.

Mediterranean Fever gene was seen more common in patients with HSP regarding normal population. At least one MEFV mutation was seen in 22 patients (27,5%). In 3 patients (3,75%) one homozygous mutation, in 14 patients (17,5%) one heterozygous mutation, in 5 patients (6,3%) double heterozygous mutation was found. No significant relationship was found between a special mutation in MEFV mutations and systemic involvement in HSP. MEFV mutation was found with higher rate in patients bigger than 10 years of age and in patients with several abdominal pain. In our study GIS and renal involvement was found with a higher rate in patients with MEFV mutation but it is not statistically significant. In opposition to other studies, in our study joint involvement was found lower in patients with MEFV mutation.

As a result concomitancy of HSP and FMF, at first evaluation of every children with HSP, FMF should be considered and should be questioned. Detailed history and clinical evaluation of patients with HSP, MEFV gene analysis can be

done for the early diagnosis of FMF. This approach will provide us an early diagnosis and treatment of FMF and so will help us to prevent the most important complication FMF, amiloidosis.

Key words: Henoch-Schonlein Purpura (HSP), Familial Mediterranean Fever (FMF), MEFV

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Vaskülitler	2
1.1.2. Henoch-Schönlein Purpurası	5
1.1.2.1. Tanım ve Tarihçe	5
1.1.2.2. Epidemiyoloji	5
1.1.2.3. Etiyoloji	5
1.1.2.4. Patogenez	6
1.1.2.5. Histopatoloji	8
1.1.2.6. Klinik Bulgular	9
1.1.2.6.1. Deri Bulguları	9
1.1.2.6.2. Eklem Bulguları	10
1.1.2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları	11
1.1.2.6.4. Renal Bulgular	11
1.1.2.6.5. Diğer Klinik Bulgular	13
1.1.2.7. Laboratuvar Bulguları	14
1.1.2.8. Radyolojik Bulgular	14
1.1.2.9. Tanı	15
1.1.2.10. Ayırıcı Tanı	16
1.1.2.11. Tedavi	17
1.1.2.12. Komplikasyonlar	19
1.1.2.13. Klinik Gidiş	20
1.1.3. Ailesel Akdeniz Ateşi	21

1.1.3.1. Tanımı ve Tarihçe	21
1.1.3.2. Epidemiyoloji	22
1.1.3.3. Genetik	22
1.1.3.4. Patogenez	23
1.1.3.5. Klinik Bulgular	23
1.1.3.5.1. Ateş	24
1.1.3.5.2. Karın Ağrısı	24
1.1.3.5.3. Eklem Bulguları	25
1.1.3.5.4. Göğüs Ağrısı	25
1.1.3.5.5. Cilt Bulguları	26
1.1.3.5.6. Vaskülit	26
1.1.3.5.7. Diğer sistem tutulumları	27
1.1.3.5.8. Amiloidoz	27
1.1.3.6. Laboratuvar	28
1.1.3.7. Tanı	28
1.1.3.8. Ayırıcı Tanı	29
1.1.3.9. Tedavi	29
1.1.3.10. İzlem ve Prognoz	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. FMF Pyrosequencing Kiti ile MEFV Mutasyon Analizi	34
2.1.1. PCR Protokolü	35
2.1.2. PCR Ürünlerinin Streptavidin Sepharose Bead'lerine İmmobilizasyonu	35
2.1.3. Pyromark Q24'ün Çalıştırılması	36
2.1.4. MEFV Mutasyon Sonuçlarının Analizi	36
2.2. İstatistiksel Analizler	38
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	59
6. EKLER	71
7. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması	2
Tablo 2. Sistemik vaskülitlerin genel klinik bulguları	4
Tablo 3. Sistemik vaskülitlerin laboratuvar bulguları	4
Tablo 4. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)'a göre HSP'de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması	9
Tablo 5. Henoch-Schönlein purpurasında ACR tanı ölçütleri	15
Tablo 6. Henoch-Schönlein purpurasında EULAR/PReS tanı ölçütleri	15
Tablo 7. Çocukluk çağı vaskülitlerin sınıflandırılması	18
Tablo 8. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	29
Tablo 9. Livneh ailesi Akdeniz Ateşi tanı ölçütleri	30
Tablo 10. PCR protokolü	35
Tablo 11. Sekans primerlerinin pyrosequencingdeki assay adı, okuduğu ekzon bölgesi ve dizilimi	37
Tablo 12. Olguların demografik özellikleri	40
Tablo 13. Olguların epidemiyolojik özellikleri	41
Tablo 14. Olguların hastaneye başvuru şikayetleri	41
Tablo 15. Hastaların çoklu sistem tutulumları	42
Tablo 16. Olguların klinik özelliklerinin dağılımı	42
Tablo 17. Olguların klinik izlemlerinin özellikleri	42
Tablo 18. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	44
Tablo 19. Böbrek tutulumunun klinik ve laboratuvar bulgularına etkisinin karşılaştırılması	45
Tablo 20. MEFV mutasyonu olan olguların dağılımları	46
Tablo 21. Olguların steroid tedavisiyle klinik özellikler arasındaki ilişkisi	47
Tablo 22. MEFV mutasyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Chappel Hill Konsensus Konferansına göre vaskülitlerin sınıflaması	3
Şekil 2. HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez	7
Şekil 3. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi	8
Şekil 4. Henoch-Schönlein purpurasında cilt tutulumu	10
Şekil 5. MEFV genindeki mutasyonlarının dağılımları	23
Şekil 6. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular	25
Şekil 7. AAA'da erizipeli yansılayan eritem ve vaskülitik döküntü	26
Şekil 8. P369S normal wt olan 7. hastanın sonucu	38
Şekil 9. E148Q heterozigot olan 7. hastanın sonucu	38
Şekil 10. E148Q homozigot mutant olan 85. hastanın sonucu	38
Şekil 11. Olguların başvuru mevsimine göre dağılımı	40
Şekil 12. Olguların başvuru ve izlemdeki sistem tutulum dağılımları	42
Şekil 13. MEFV mutasyonu olan olguların dağılımları	46

KISALTMALAR LİSTESİ

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ACR	: American Collage of Rheumatology
AECA	: Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANCA	: Anti-nötrofilik stoplazmik antikor
EULAR/PReS	: European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GİS	: Gastrointestinal sistem
HSP	: Henoch-Schönlein Purpura
ISKDC	: Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışma Grubu
LV	: Lökositoklastik vaskülit
MEFV	: Akdeniz Ateşi (ME diterranean FeV er)
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
RF	: Romatoid faktör
SAA	: Serum amiloid A
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
WT	: Wild bantlar

1. GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocuklarda en sık rastlanan trombositopenik olmayan purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen sistemik küçük damar vaskülitidir. Sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmektedir. Toplumda hastalığın oranı 20.4/100.000 (4 -6 yaş arasında daha sık 70.3/100.000) olarak görülür (1, 2).

Son zamanlarda çeşitli yayınlarda HSP'de bir çoğu inflamatuvar yanıt ve endotelial hücre aktivasyonu için katılan sitokinler ve hücre adezyon molekülleri ile ilgili genlerdeki polimorfizm ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmışlardır. Yapılan çalışmaların sonuçları, HSP patogenezinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (3, 4).

Ailesel Akdeniz ateşi (MEFV) geni çoğu ekson 10'da bir araya gelmiş, nadir gözlenen, en az 16 mutasyonlu polimorfizme sahiptir (5). Ailesel Akdeniz ateşi (MEFV) geni, genetik varyant Türklerde, Ermenilerde, Yahudilerde ve Ortadoğu topluluklarında HSP gelişimi için risk oluşturduğu düşünülmektedir (6, 7).

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında vaskülit insidansı normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir (HSP %5, Poliarteritis Nodosa % 1) (6, 8, 9). HSP sıklığı genel popülasyonda %0,05-0,8 arasında görülmektedir. AAA'lı hastalarda HSP yayınlığı %2,6 ile %3,6 arası değişmektedir. Türkiye'de bu oranın %7'i olduğu görülmüştür. Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda tipik AAA atakları ve aile öyküsü olmasa bile AAA düşünülmelidir (10). AAA ile HSP birlikte görülebilmektedir. Bu nedenle her yeni tanı almış AAA hastası, HSP ve diğer vaskülitler açısından takip edilmelidir. Ayrıca Akdeniz kökenli her HSP hastasında AAA varlığı sorgulanmalıdır. Bu bize AAA tanısı almamış hastaların erken tanı almasına ve tedaviye başlanmasına yardımcı olacaktır (11).

Henoch-Schönlein purpurası, AAA'da ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. AAA sıklığı olan etnik gruplarda, HSP tanısı alan bir hasta, AAA açısından takip edilmelidir. HSP ve AAA ile ilgili özel bir MEFV geni mutasyonu yoktur (6, 9). AAA'nın en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz gelişimi önceden tespit edilip, erken dönemde tedavi edilmez ise organ yetmezlikleri (özellikle böbrek yetmezliği) ile seyredebilir. Amiloidoz gelişimi bazen hiçbir klinik belirti olmaksızın organ hasarı oluştuktan sonra tanınabilir. Özellikle MEFV geni mutasyonlarından

bazıları homozigot pozitif olduğunda amiloidoz gelişiminin daha sık geliştiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (12). HSP’de MEFV geni mutasyonlarının önemi ise ortadoğu ve akdeniz ülkelerinde AAA’nın sık olması ve AAA’nın ilk bulgusu olarak HSP görülebilmesi, AAA gen mutasyonu taşıyan HSP’li hastalara AAA’nın renal komplikasyonları için kolşisin başlanabilmesini düşünülmesidir (6, 8). Literatürde HSP hastalarında 22 MEFV geni mutasyonlarının tarandığı yeterli çalışma yoktur. Genellikle daha sık gözlenen MEFV geni mutasyonları HSP’ lilerde taranmıştır.

Çalışmamız, Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda AAA gen mutasyonlarından en yaygın olan 22 mutasyonunun sıklığını tespit etmek, organ tutulumunu ve prognozla ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Vaskülitler

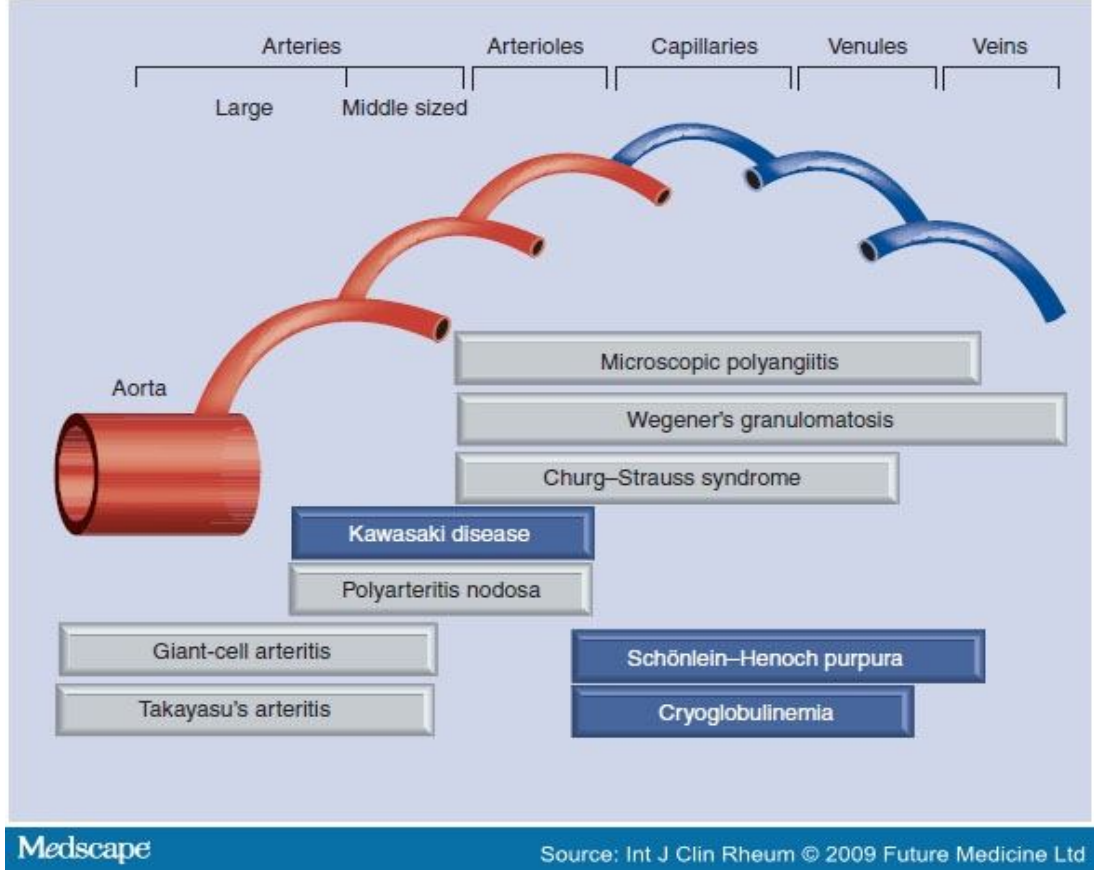
Vaskülit, dokuların iskemisi ve damar oklüzyonuna neden olan, kan damarlarının nekroz ve inflamasyonu ile karakterize patolojik bir olaydır (13). Vaskülitler primer veya bir hastalık sonucu (sekonder) olarak oluşabilir. Sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması

Primer vaskülitler	Sekonder vaskülitler
Klasik poliarteritis nodosa	Kollajen doku hastalıkları
Wegener granülomatosisi	Maligniteler
Churg-Strauss sendromu	İnfeksiyonlar
Henoch-Schönlein purpurası	Radyasyon
Mikroskopik polianjiit	İlaçlar
Esansiyel mikst kriyoglobulinemi	Transplantasyon
Dev hücreli arterit	
Kawasaki hastalığı	
Takayasu arteriti	
Kutaneöz vaskülit sendromları	
Tromboanjiti obliterans	
İzole santral sinir sistemi vaskülit	

Bu sınıflamayla birlikte; klinik, histolojik ve radyolojik özelliklere göre sınıflama yeniden gözden geçirilmiş ve 1994 yılından beri Chappel Hill Konsensus Konferansı sınıflaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (14).

Chappel Hill Konsensus Konferansına göre vaskülitlerin sınıflaması Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Chappel Hill Konsensus Konferansına göre vaskülitlerin sınıflaması

Vaskülitlerin patogenezi

Vaskülit, bir grup hastalığı tanımlamakla birlikte bunların tümünü açıklayacak tek bir patogenetik mekanizma yoktur. Her ne kadar polimorf nüveli lökosit (PNL), lenfosit, trombosit, endotel hücreleri ve hümorale immünitede çeşitli anormallikler değişik vaskülitlerde gösterilmişse de primer, sekonder vaskülit ayrımı tam olarak yapılamamıştır (15). Patogenezde suçlanan bazı mekanizmalar başlıklar halinde şöyle sıralanabilir:

- İmmün kompleksler
- Sitokinler (İnterferon-gamma, interlökin-1, 2, 6, 8, tümör nekrozis faktör-alfa, platelet derive büyüme faktörü)

- Adezyon molekülleri (İmmünglobulin süper ailesi, selektinler, integrinler)
- Kadherinler (E, N ve P kadherinler)
- Lenfositler
- Antiendoteliyal antikorlar
- Anti-nötrofilik stoplazmik antikor (ANCA)

Vaskülitlerin klinik bulguları

Vaskülitlerde klinik bulgular tutulan damarın çap ve yerine göre değişmekle beraber genel olarak Tablo 2’de özetlendiği şekildedir (13).

Tablo 2. Sistemik vaskülitlerin genel klinik bulguları

Konstitusyonel	Ateş, kilo kaybı, halsizlik
Cilt	Palpabl purpura, nodül, livedo retikularis, flebit, iskemik lezyonlar, ürtiker
Baş-boyun	Sinüzit, otit, kondrit, iritis
Pulmoner	Kanama, kavite, nodül, infiltrasyon
Nörolojik	Santral sinir sistemi lezyonu bulguları, periferik sinir sistemi lezyonu bulguları, baş ağrısı
Kas-iskelet sistemi	Artrit, artralji, miyalji
Böbrek	Nefrit, nefrotik sendrom, hipertansiyon, böbrek yetmezliği

Vaskülitlerin laboratuvar bulguları

Vaskülitlere özgü olmayan laboratuvar bulguları aşağıda Tablo 3’te özetlendiği gibidir (13).

Tablo 3. Sistemik vaskülitlerin laboratuvar bulguları

Hematolojik	Anemi, lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni, sedimentasyon yüksekliği
Biyokimyasal	Üre, kreatinin yüksekliği, hipoalbuminemi, ALP ve CRP yüksekliği
Renal	Hematüri, proteinüri, eritrosit ve granüler silendirler
Serolojik	Hiperglobulinemi, immünkompleksler, romatoid faktörler, ANCA pozitifliği

1.1.2. Henoch-Schönlein Purpurası

1.1.2.1. Tanım ve Tarihçe

Henoch-Schönlein purpurası, küçük damarları tutan ve damar duvarında IgA birikmesiyle seyreden akut lökositoklastik bir vaskülit şeklidir. Çocukluk döneminde nadir görülen sistemik vaskülit sendromları arasında en sık gözlenenidir. Hastalık sıklıkla artrit, artralji, nontrombositopenik purpura, karın ağrısı ve değişken derecede böbrek tutulum bulguları ile oluşabilmektedir. Ondokuzuncu yüzyılda Heberden ve Robert Willian, HSP'ye uyan bulguları olan vakalar belirtmişlerdir. İlerleyen dönemlerde Johan Schönlein deri bulgularını, Henoch ise gastrointestinal sistem tutulumunu ve renal bulguları tanımlamıştır (16-21).

1.1.2.2. Epidemiyoloji

Henoch-Schönlein purpurası, her yaşta görülebilir ancak temelde bir çocukluk çağı hastalığıdır ve en sık çocukluk döneminde görülmektedir. 5-15 yaş arası daha sık görülür, 6 aylık vakalarda ve yetişkinlerde de rastlanılmaktadır (18, 20, 22). Erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. (20, 23, 24). Beyazlarda zencilere göre daha sık görülmektedir (25). 7 yaş ve üzeri yaştaki hastalarda böbrek ve GİS tutulumu daha siktir ve bundan dolayı 7 yaş altında hastalık daha selim seyreder (22, 24, 26-28). Siyah ırkta nadir görülür ve aile hikayesi genellikle yoktur. 131 olguluk bir seride etkilenmiş tek bir kardeş saptanırken başka bir çalışmada aynı aileden 3 kardeşin etkilendiği bildirilmiştir (29).

Hastalık en sık mevsimsel olarak ilkbahar, sonbahar ve kış aylarında görülür. Hastalık Avrupa ve Orta Doğuda ise sonbahar aylarında, Kuzey yarım kürede kış aylarında daha sık görülmektedir (19, 28-30).

1.1.2.3. Etiyoloji

Henoch-Schönlein purpurasının etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın birçok farklı antijenik uyarının tetiklediği immün kompleks mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu antijenik uyarılar Ebstein-Barr virus, adenovirus, hepatit A, hepatit B, parvovirus, varisella, mikoplazma veya streptokoklar gibi bakteriyel, viral ajanlar olabildiği gibi aşılarda, yiyecekler, böcek ısırıkları, soğuk ve ilaçlar da olabilmektedir (31).

Kış ve sonbahar aylarında daha sık izlenen hastalığın, birçok hastada geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığından sonra ve özellikle bu mikroorganizmalar ile

ilk kez karşılaşılan çocukluk yaş grubunda daha sık oluşması etiyojide enfeksiyöz nedenler olabileceğini düşündürmektedir. Olguların yaklaşık %50'sinde önceden geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığı öyküsü mevcuttur. Son dönemlerdeki çalışmalarda hastalarda antistreptolizin O (ASO) düzeyinin yüksek olarak görülmesi daha çok streptokokal enfeksiyonlar ile bağlantı kurulmasına neden olmuştur (32).

1.1.2.4. Patogenez

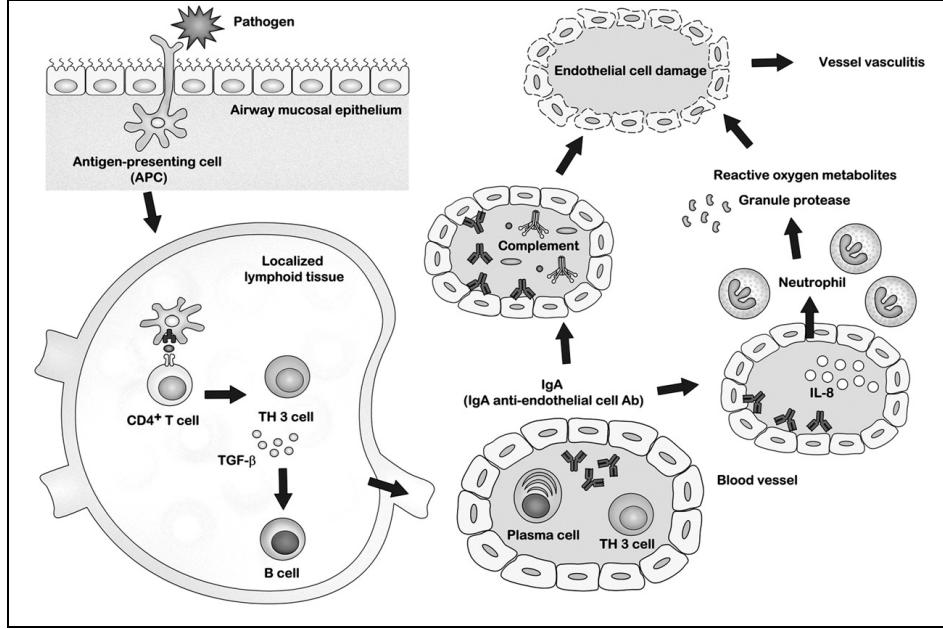
Henoch-Schönlein pururasının fizyopatolojik mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bir çok sistemde meydana gelen inflamatuvar olay; küçük arter ve kapillerlerde dolaşan IgA immun komplekslerin subendotelyal birikmesiyle başlayan lökositoklastik vaskülitir. İmmun kompleksler damar duvarında kompleman sistemini uyararak inflamasyonu başlatır (33).

İmmünglobulin A içerikli immünkompleksler küçük ve orta büyüklükteki damarların duvarına yerleşir (34). Bununla birlikte eritrosit ekstravazasyonu, dokuya nötrofil göçü, lökositlerde hasarlanma ve buna bağlı çekirdek kırıntıları oluşur. İskemi geliştiğinde damar dışına kan hücreleri çıkar ve bu purpura olarak adlandırılır. Serumun damar dışına çıkmasına bağlı gelişen ödem ve nötrofil yanıtı sonucu gelişen inflamasyonla oluşan döküntüler palpabıldır (35).

Gastrointestinal sistem yoğun damarlanması olmasına rağmen küçük ve orta boy damarlar hasarlanmadan genellikle etkilenmez. Fakat ince bağırsak viluslarında, içerdikleri damar kıvrımlarındaki kapiller sonlanma bölgelerinde tıkanmaya bağlı nekroz oluşabilir. Aynı biçimde ince barsaklardaki gibi dermoepidermal bileşke ve epifizyal tabakaya benzer kapiller sistemle beslendiği için deri ve eklemler de en sık etkilenen organlardır (35).

Hastalıktaki temel mekanizma üst yolunum yoluyla alınan antijenlerin antijen sunan hücreler tarafından CD4(+) T lenfositlere sunumuyla başlar. Bununla birlikte TH3 hücreleri oluşur, TGF- β salınımına yol açar ve B lenfositler aktive olur. IgA yapımından sorumlu plazma hücreleri aynı antijenleri tanıyan B hücrelerinden oluşur ve böylelikle IgA antikorlarının serum düzeyi artar. Bu antikorlardan bir kısmı endotel hücreleriyle çapraz reaksiyona girer ve kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ederek hücre hasarına yol açar. Ek olarak direkt doğrudan endotel hücrelerinden IL-8 salınımını tetikleyerek polimorfnüveli lökositlerin aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucu serbest oksijen radikalleriyle granül proteaz üzerinden daha

fazla endotel hücre hasarı oluşur. Bu mekanizmalar sonucunda damarlarda vaskülit gelişimi oluşur (36). HSP'nin etiyopatogenezi şematik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir

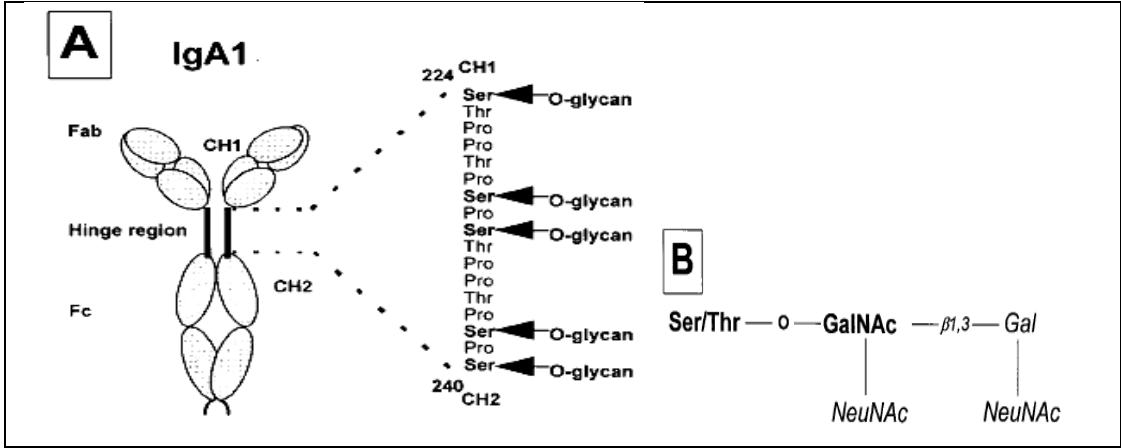


Şekil 2. HSP gelişimi için etiyopatogenetik hipotez

Patogenezindeki temel rolü IgA'nın oynadığı düşünülmektedir. İmmünglobulin A; IgA1 ve IgA2 olmak üzere 2 tiptedir ve HSP' de IgA1'in serum düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Serum IgA düzeyindeki artışın yanısıra IgA sınıfı diğer antikorların da arttığı bildirilmiştir. (IgA RF: Romatoid faktör, IgA ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, IgA AECA: Antiendotelial sitoplazmik antikor) (37, 38). Çalışmalarda IgA1 glikolizasyon alanları içermesine karşın IgA2 glikolizasyon içermediği ortaya konmuştur. Glikolizasyona bağlı gelişen IgA1 kümeleri ve makromoleküler kompleksler böbrek mezengiumunda birikerek kompleman sistemini alternatif yoldan aktive eder (39). HSP nefritinde IgA glikolizasyonun şematik gösterimi Şekil 3'de gösterilmiştir.

Bir çalışmayla hastalığın patogenezinde proinflatuvar sitokinlerin de rol oynadığı ortaya konmuştur. Çocuklarda hastalığın akut döneminde TNF- α ve IL-6 düzeylerinde iyileşmekte olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür (37, 40). Ayrıca TNF- α düzeyi renal tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Akut dönemde proinflatuvar sitokin olan IL-8'de artar (40). Akut dönemde ayrıca IgA üretiminde kilit rol oynayan

dönüştürücü büyüme faktörü- β ve angiogenezden sorumlu vasküler endotelial büyüme faktörü de artış gösterir (41, 42).



Şekil 3. HSP nefritinde IgA glikolizasyonunun şematik gösterimi

1.1.2.5. Histopatoloji

Henoch-Schönlein purpurası arterioller, venüller, kapillerlerin lökositoklastik ve nekrotizan vaskülitisi olarak tanımlanır. Aseptik vaskülit ile deri, renal ve gastrointestinal bulgular oluşmaktadır. Vakülitli damar çevresinde nötrofiller, monositler, eozinofiller ve eritrositlerle çevrilidir. Spesifik bulgu lökositoklastis (parçalanmış lökosit) varlığıdır (14). Etkilenen damarda ve etrafında ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, nükleer artıklar, kollajen fibriller, fibrinoid nekroz izlenir. Kapillerde ve venüllerde trombüs izlenmektedir. Ciltten alınan lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerin biyopsilerinin direkt immunfloresan mikroskopisi ile incelenmesinde %70'den fazlasında IgA ve C3 birikimi ayrıca bunların dışında diğer Ig'ler, fibrin ve fibrinojen birikimi görülebilir (18, 43). HSP'nin böbrekteki primer lezyonu endotelial ve mezangial hücrelerin her ikisini de tutan proliferatif glomerulonefrittir. Mezangial hücrelerde ve matrikste fokal ve segmental tutulum vardır. Nadir hastada yaygın değişiklikler görülür. Glomerüller nötrofillerle infiltridir. Daha sık görülen lezyon hafif, fokal ve segmental mezangial proliferasyondur (44). Kliniği ilerleyen olgularda Bowman kapsül hücrelerinin proliferasyonu ile kresent (yarım ay) oluşur. HSP'lilerde görülen glomerulonefritin en sık nedeni kresentiktir ve %50'nin üzerinde kresent oluşumu kötü prognoz olarak kabul edilmektedir (45, 46).

İmmunfloresan mikroskopla mezengiumda IgA ve C3 görülmektedir. IgM ve IgG depolanması ise daha az oranda, C4 ve C1q depolanması ise genelde yok olarak

bildirilmektedir. Bir çok olguda fibrinojen boyanması da gösterilmiştir (47). Işık mikroskopisinde fokal değişiklikler görülmesiyle birlikte immunfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum izlenir (44).

Henoch-Schönlein purpurası nefritinin böbrek biyopsi bulguları International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre 6 gruba ayrılmıştır (22). Bu klasifikasyon Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)’a göre HSP’de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması

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

1.1.2.6. Klinik Bulgular

Henoch-Schönlein purpurası, hastalığın tipik bulgularının birlikte ortaya çıkmasıyla akut veya çeşitli semptomların haftalar içinde birbirini takip ederek meydana gelmesiyle yavaş bir başlangıç gösterebilir. Hafif ateş ve yorgunluk, etkilenen çocukların yarısından fazlasında ortaya çıkmaktadır. HSP’de oluşan cilt bulguları ve diğer klinik semptomlar tutulan sistemlerdeki küçük damar vaskülitinin sonucudur (19).

1.1.2.6.1. Deri Bulguları

Vakaların hemen tümünde görülen deri döküntüsü hastalık için karakteristiktir. Tipik lezyonlar başlangıçta pembe, basmakla solan makulopapüller döküntü tarzındayken sonrasında basmakla kaybolmayan peteşi, purpura ve palpabl

purpuraya dönüşür. Purpurik kısımlar kırmızıdan mora doğru renk değiştirir. Pas rengi ve kahverengine değiştikten sonra solarak kaybolur. Döküntülü lezyonlar 3-4 gün içinde solar, yerlerinde gelişen koyu kahverengi lezyonlar 10-15 gün kadar devam eder. Bazı olgularda yeni döküntüler 3-4 aya kadar ortaya çıkabilir. Lezyonlar nadiren kaşıntılıdır. Bazen döküntüler peteşial, ürtikeryal, büllöz şeklinde görülebilir. Büller bir alanda birleşerek yüzeysel ülserler meydana getirebilir. Ciddi olgularda hemorajik purpura ve nekrotik lezyonlar ön planda olabilir. Bazen eritema multiforme veya eritema nodosum şeklinde lezyonlar da görülebilmektedir (19, 48).

Purpurik lezyonlar simetrik olarak kol ve bacakların ekstansör kısmında ve gluteal bölgede görülür. Bazen sadece lateral malleolus çevresinde mevcuttur. Döküntülerin bir başka özelliği ise çorap lastiği, kemer gibi basınca maruz kalan bölgelerde daha belirgin olmasıdır. 2 yaş altı çocuklarda üst ekstremitelerde, gövde ve başta tutulum izlenebilir. Cilt damarlarındaki deformiteden dolayı anjiyoödem döküntüden önce ortaya çıkabilir. Ödem göz kapağı, dudaklar, saçlı deri, el ve ayak sırtında, omurgada ve skrotumda belirgindir (19, 44, 48). HSP’de cilt tutulumu Şekil 4’de görülmektedir.



Şekil 4. Henoch-Schönlein purpurasında cilt tutulumu

1.1.2.6.2. Eklem Bulguları

Artrit veya artralji HSP’ nin ikinci sıklıkta görülen belirtisidir ve vakaların %60-84’ünde izlenmektedir. Olguların yaklaşık %25’inde döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. Trapani ve arkadaşlarının çalışmasında, 150 hastadan 92’sinde artrit, 19’unda artralji olmak üzere eklem tutulumu %74 HSP’li hastada izlenmiştir (31). Artrit, eklemlerde şişme veya ağrılı periartiküler yumuşak doku şişliği olarak izlenir. Genellikle eklem tutulumu periartiküler olup eklem içine kanama ve efüzyon

yoktur. Daha çok dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur (19, 49, 50), el bileği parmakları nadir de olsa etkilenebilir (51). Eklem dağılımı daha çok poliartikülerdir. Eklem bulguları geçici olsa da hastalık devam ettiği sürece yeniden belirginleşebilir (11, 19, 50). HSP'deki artritte tipik olarak ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet izlenir; eritem, ısı artışı ve efüzyon çok az görülür. Eklem bulguları birkaç haftada tamamen iyileşir, kalıcı hasar oluşmaz (51, 52).

1.1.2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu vakaların %50-75'inde izlenmekte ve karın ağrısı, kusma ve kanama şikayetleri ile belirti vermektedir (39). Kolik tarzı karın ağrısı en sık görülür. Vaskülit nedeniyle oluşan ödem, submukozal ve serozal kanama ağrının nedenidir. GİS belirtileri genellikle döküntüyle beraber ilk hafta içinde ortaya çıkarken, ilk bir ayda tamamına yakınında ortaya çıkmasına rağmen olguların %14'ünde karın ağrısının deri bulgularından önce meydana geldiği bildirilmiştir (21, 53). Hastaların yalnız %2'sinde ciddi kanama izlenebilirken, %25-50'sinde gaitada gizli kan bulunabilir (49). HSP'nin gastrointestinal tutulumda kanama dışında en ciddi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar invajinasyon ve perforasyondur. İnvajinasyon daha sık olarak 5-7 yaş arası çocuklarda izlenir ve %1-5 sıklıkta görülür (54). HSP'nin gastrointestinal tutulumda nadir görülen komplikasyonları ise pankreatit, hepatosplenomegali, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksüda, safra kesesi hidropsu, psödomembranöz kolit ve protein kaybettiren enteropatidir (4, 53, 55).

1.1.2.6.4. Renal Bulgular

Henoch-Schönlein Purpurası olgularında renal bulgular, en ciddi morbidite ve mortalite riskine sahip klinik durumdur. Hastaların %20-100'ünde renal tutulum gözlenirken bu oran çocuklarda %20-50 arasındadır. Literatürdeki bu farkın renal tutulumundaki farklı kriterlerle tanımlanmasından ve mikroskopik hematürideki farklılıktan düşünülmektedir (27, 49, 56-59). Klinik seyir izole mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon ile daha nadir görülen nefrotik/nefritik sendrom, akut ve kronik böbrek yetmezliği arasında farklılık gösterir (45, 60). Glomerulonefrit tablosu erişkinlerde daha sık görülür ve çocuklara göre seyri daha kötüdür (22, 59, 61). HSP'de böbrek tutulum riskini artıran faktörler; ciddi GİS tutulumu, eklem

tutulumu, 4 haftadan uzun süren inatçı purpura, faktör XIII düzeyinde %80 üzerinde azalması olarak sıralanmıştır (27, 62).

Meadow yaptığı sınıflamada renal tutulumunu 5 derecede değerlendirmiştir (63).

Grade 1- Mikroskopik hematüri

Grade 2- Hematüri + Proteinüri (<1gr/gün)

Grade 3- Proteinüri (<1gr/gün) + Akut nefritik sendrom)

Grade 4- Makroskopik hematüri + Nefrotik sendrom

Grade 5- Nefrotik sendrom + Akut nefritik sendrom

Henoch-Schönlein pururasında 10 yıl üzeri uzun dönem takip süreli çalışma sayısı azdır. Uzun dönemli takiplerde ileri dönem böbrek yetmezliği oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Renal tutulumunun en sık belirtisi hematüri ve/veya proteinürüdür ve olguların yaklaşık %42-50 sinde görülür (57, 59).

Mir ve ark. (64) 141 HSP hastasında renal tutulumunu incelemiş 6 aylık kısa dönem ve uzun dönem takipleri sonucunda grade 1-2 tutulumda %94,5 oranında iyileşme gözlenmiştir. İzole hematüri ve hafif proteinüri sıklıkla izlemde spontan olarak geriler ve prognoz oldukça iyidir (60, 65). Ancak nadir olarak hafif derecede böbrek tutulumunda iyileşmeyi takiben uzun dönem takipte hastalıkta ilerleme görülmüştür. Bu durum, hastalığın akut döneminden sonra hastaların glomerüller mezengiumunda IgA birikiminin devam etmesiyle açıklanmıştır (57, 66). Bu nedenle hastalar böbrek tutulumu açısından en az 10 yıl süreyle düzenli olarak takip edilmelidir (64).

Prognozu belirlemede renal histoloji önemli bir parametredir ancak ileri sekel gelişimi veya tekrarlayan atakları belirlemede önceden fikir vermemektedir. Bunun yanında renal biyopsi, proteinürinin nefrotik düzeye ulaşacak biçimde süreklilik göstermesi ve renal fonksiyonlarda bozulma durumlarında önerilmektedir. Mezengiumda kresent birikimi ve yoğunluğu, interstisyel fibrozis varlığı kronik böbrek yetmezliği riskini artıran faktörlerdir. Glomerüllerin yarısı ve üzerinde kresent birikimi saptanan olgular en yüksek risk grubundadır. Kronik böbrek yetmezliği gelişme riski çocuklarda %18 iken bu oran erişkinlerde %28'e kadar çıkmaktadır (29).

Çocuklarda bildirilen kronik böbrek yetmezliği oranı ortalama %1-7'dir ve erişkin hastalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark yoktur (27, 59, 67). Diyaliz programındaki çocukların %3-15'inde diyaliz nedeni HSP nefritine bağlı gelişen böbrek yetersizliğidir (18). Henoch-Schönlein nefritinde prognoz iyi olmasına karşın, uzun dönem izlemde morbidite geliştirme riski başlangıçtaki renal tutulum düzeyiyle ilişkilidir (64).

1.1.2.6.5. Diğer Klinik Bulgular

Orşit, HSP'de görülebilen bir komplikasyon olup akut skrotum olgularının %3'ünü oluşturur. Testiküler tutulumunun %2-38 oranında görüldüğü belirtilmektedir. Genitoüriner nadir görülen diğer komplikasyonlar hidronefroz, üreterde kalsifikasyon, mesane duvarında hematoma ve üretritdir (11, 19, 50).

Nadir görülen diğer bulgular ise göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit ve subkonjunktival kanamadır (52). Hastalık anında şiddetli ağrı ile ortaya çıkan kas içi kanamaları ve faktör VIII, vitamin K eksiklikleri ile yaygın koagülopati izlenebilir (11).

Santral sinir sistemi tutulumu olguların %1-8'inde görülmektedir. Santral sinir sisteminin (SSS'nin) vaskülitisi sonucu intrakranial kanama, koma, fokal defisitler, konvülsiyon, EEG anormallikleri ve paraliziler gelişebilir. Baş ağrısı, davranış bozuklukları santral sinir sistemi bulguları arasında yer alır. Guillain Barre Sendromu ve mononöropatiler periferik sinir lezyonları olarak görülebilir (19, 47, 48).

Henoch-Schönlein purpurasında nadir olarak akciğer tutulumu görülür. Pulmoner vaskülitte bağlı olarak pulmoner hemoraji ve interstisyel akciğer hastalığı izlenmektedir. Pulmoner hemorajili olgular hemoptizi ile başvururlar. Bu olguların yarısında streptokokal enzim seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir (68). Akciğer hemorajisi yaşça büyük olgularda görülmektedir. HSP'de olguların yaş ortalaması 5,8 yıl iken, akciğer hemorajisi izlenen olguların yaş ortalaması 12,8 yıl olarak bulunmuştur (69). Akciğer tutulumuyla oluşan ağır pulmoner hemoraji Goodpasture sendromu ile karışabilir (47). İnterstisyel akciğer tutulumu genellikle asemptomatiktir ve kan gazı değerleri, akciğer volümü normaldir. Ancak diffüzyon kapasitesi alveoler kapiller membranın vasküler taraftaki lezyonlardan dolayı

azalmaktadır. Hastalığın diğer bulguları gerileyince diffüzyon kapasitesi de normal olarak izlenmektedir (68).

1.1.2.7. Laboratuvar Bulguları

Hastalığa ait spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. HSP'nin diğer hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir. Prognoz ve tedavinin şekillendirilmesi için laboratuvar bulgularından yararlanılabilir. HSP'de trombositopeninin olmadığı gösterilmelidir. Trombosit sayısı ile birlikte kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT ve aPTT'nin normal olması purpuranın kanama diyatezi değil de vasküler kaynaklı olduğunu göstermektedir. Bazı olgularda lökositoz ile GIS kanamasına bağlı normokrom anemi görülebilir. Akut inflamasyon nedeni ile trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma gözlenebilir.

Hastalığın başlangıcında hastaların yaklaşık %50'sinde serum IgA düzeyi yüksek saptanırken, serum IgG ve IgM normal düzeylerdedir (19, 47, 49, 51, 70, 71).

Hastalarda genellikle serum C3 ve C4 düzeyleri normaldir (72). HSP'de gastrointestinal sistem bulguları olsa da olmasa da tüm olgularda gaytada gizli kan olup olmadığı araştırılmalıdır. Karın ağrısı olan olguların %80'inde gaytada gizli kan pozitif saptanır (51). Hematüri ve/veya proteinüri renal tutulumun göstergesidir. Proteinüri varsa miktarı mutlaka belirlenmelidir (47, 49, 51, 71).

Fibrin stabilize edici faktör (F-XIII) düzeyinde azalma sık rastlanan bir durumdur. Hastalığın aktivasyonu ile F-XIII düzeyinde azalma olması nedeniyle tedavi takibinde F-XIII düzeyine bakılabilir. Bu azalmanın vasküler hasarlanmaya bağlı olarak endotel hücrelerden salınan başta plazmin olmak üzere proteolitik enzimlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalık aktivasyonunu belirlemede kullanabilecek diğer bir belirteç Von willebrand faktördür. Von willebrand faktör endotel hücrelerinde bulunur ve burada sentezlenir. Akut dönemde damar hasarına bağlı olarak kandaki düzeyi artar (29).

1.1.2.8. Radyolojik Bulgular

Karın ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde ilk başvurulacak yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografide en sık saptanan bulgu barsak duvarında görülen kalınlaşmadır. Renkli doppler inceleme ile iskemik ve inflamatuvar patolojilerin ayrımı yapılabilir. Ultrasonografi ve renkli doppler değerlendirmelerinin akut skrotum ile başvuran HSP'li olgularda testis torsiyonunu dışlama ve gereksiz cerrahi

girisimi engelleme açısından rolü büyüktür. Serebral vaskülitin değerlendirilmesinde MR ilk tercih edilecek yöntemdir. Lezyonlar öncelikle parietooksipital bölgeleri seçmektedir. Hipertansif ensefelopatidekine benzer şekilde kortikal ve subkortikal bölgeleri ilgilendiren multifokal tutulumlar sözkonusu olabilir (73).

1.1.2.9. Tanı

Henoch-Schönlein purpurasında tanı ölçütleri 1990'da ACR (American Collage of Rheumatology) ve 2006'da EULAR/PReS (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından bildirilmiştir (74, 75).

Henoch-Schönlein purpurası tanısı için ACR'e göre 4 ölçütten ikisinin bulunması gerekmektedir. İki veya daha fazla kriterin varlığı, tanıda %87,1 oranında duyarlı, %87,7 oranında özgündür (74). Tablo 5'de Henoch-Schönlein purpurasında ACR tanı ölçütleri görülmektedir.

Tablo 5. Henoch-Schönlein purpurasında ACR tanı ölçütleri

-
- Palpe edilebilen, trombositopeni ile birlikte olmayan purpura
 - İlk semptomların 20 yaşından küçük yaşlarda ortaya çıkması
 - Karın ağrısı (yaygın karın ağrısı, barsakda iskemi, kanlı diyare)
 - Biyopside damar duvarında granülositlerin bulunması
-

HSP tanısı için EULAR/PReS'e göre ise kesinlikle olması gereken palpabl purpura ve purpuraya eşlik eden dört ölçütten en az birisinin bulunması gerekmektedir (75). Tablo 6'da Henoch-Schönlein purpurasında EULAR/PReS tanı ölçütleri görülmektedir.

Henoch-Schönlein purpurasının tanısı anamnez ve klinik bulgularla koyulmaktadır. Nadiren cilt biyopsisi ile tanının desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır (74, 75).

Tablo 6. Henoch-Schönlein purpurasında EULAR/PReS tanı ölçütleri

-
- Yaygın karın ağrısı
 - Baskın IgA depolanması gösteren herhangi bir biyopsi
 - Artrit ya da artralji
 - Renal tutulum (hematüri ve /veya proteinüri)
-

1.1.2.10. Ayırıcı Tanı

Henoch-Schönlein purpurasının ayırıcı tanısında purpura, artrit, akut karın ağrısı ve hematüri yapabilecek tüm hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik klinik bulguların bir arada olmadığı ya da çoklu sistem tutulumunda tanı koymak güçleşebilir. Palpabl purpura ayırıcı tanısı hematolojik hastalıklar (idiyopatik trombositopenik purpura), sepsisemi (meningokoksesemi, gonokoksesemi, infektif endokardit), ilaç reaksiyonları ve diğer vaskülitlerle yapılmalıdır. Buna yönelik öykü, trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları ve kültür çalışmaları ayırıcı tanı için yapılmalıdır. HSP’de bu testler normaldir. Sepsisemide genel durumu kötüdür, ateş daha yüksek ve purpurik döküntü yaygındır (44).

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumu akut glomerülo nefrit (postenfeksiyöz glomerülo nefrit), nefrotoksisite veya diğer kronik böbrek hastalıklarına neden olan diğer tablolardan ayırt edilmesi gerekmektedir. C3 düzeyi ayırıcı tanıda önemlidir. IgA nefropatisinin de palpabl purpura döküntüsünün belirgin olmayışı HSP’den ayırıcı tanıda önemlidir (47). Artrit bulguları başvuran olgularda akut romatizmal ateş ve juvenil idiyopatik artrit açısından değerlendirilmelidir (44). Atipik döküntü ve artrit varlığında sistemik lupus eritematozus (SLE), Wegener granülomatozisi ve poliarteritis nodosa gibi vaskülitik hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalıklara kresentik nefrit eşlik edebilir. Laboratuvarında ANA, ANCA, RF ve C3 düzeylerinin ölçülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. ANA sistemik lupus eritematozusda, sitoplazmik ANCA Wegener granülomatozisde, perinükleer ANCA poliarteritis nodosada pozitifdir. HSP’de romatolojik testlerin negatif olduğu gözlenir. HSP’de normal serum C3 düzeyi, damar duvarında ve mezangiumda IgA depolanması, SLE’de düşük C3 düzeyi, damar duvarında ve mezangiumda IgG ve C1q depolanması gözlenir (19, 44). Ayırıcı tanıda takayasu arteriti ve Kawasaki hastalığı gibi vaskülitler de düşünülmelidir (44). Henoch-Schönlein Purpurası küçük damarları tutan lökositoklastik vaskülit (LV) çeşididir. 2005’deki uluslararası konsensusa göre çocukluk çağı vaskülitleri Tablo 5’te sınıflandırılmıştır (76).

Skrotal ödemli ve testislerde ağrılı olgularda testis torsiyonu ve maligniteler düşünülmelidir (19).

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağında görülen akut hemorajik ödemden ve hipersensitivite vaskülitiden ayırt edilmelidir. Süt çocukluğunun akut

hemorajik ödeminde tipik bulgular ateş, büyük purpurik lezyonlar ve ödemdir. Hastalık 10-14 gün içerisinde geriler. Ancak purpuranın enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerinin dışlanması gerekir. 2 yaş altı çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası kliniğini oluşturur. Hipersensitivite vaskülitine ise, ilaç kullanım sonrası veya enfeksiyon sonrası ya da idiopatik olarak ortaya çıkan, postkapiller venülleri tutan lökositoklastik küçük damar vaskülitidir. Hastalarda ateş, artralji, lenfadenopati ürtiker, yüksek sedimentasyon ve düşük kompleman düzeyi izlenir. HSP'den ayırıcı özellik düşük C3, C4 seviyesi ve damar duvarında IgA saptanmamasıdır (19, 77). Tablo 7'de çocukluk çağı vaskülitlerin sınıflandırılması görülmektedir.

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıkları arasında yer almaktadır. Gastrointestinal sistem bulgularının apandisit, pankreatit gibi akut batın tablosuna neden olabilecek durumlardan, yersinia, klebsiella gibi bakteriyel enterokolitlerden, inflamatuvar barsak hastalıklarından ve neoplazmlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (19).

Hemorajik döküntülü her hastada çocuk istismarı da düşünülmelidir (45).

1.1.2.11. Tedavi

Henoch-Schönlein purpurası çoğu kez tedavi gerektirmeden doğal seyri ile kendi kendine iyileşen bir hastalıktır. Hastayı yakın takiple destekleyici, semptomatik tedavi vermek yeterlidir. Hastalığın nedeni herhangi bir allerjense hasta bundan uzak tutulmalıdır (47). Ağrı kontrolü, ateş, kırgınlık, ödem ve artrit için asetaminofen, salisilik asit ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar kullanılabilir. Diyet ve yeterli sıvı alımı semptomatik tedavi için önemlidir. Aktif GİS kanaması olan hastalarda eklem bulgularına yönelik nonsteroid antiinflamatuvar tedavi sakıncalıdır. Hipertansiyon varlığında uygun antihipertansiflerle kontrol edilmelidir. Enfeksiyon varsa yerine, etkenine ve şiddetine göre gerekli antibiyotiklerle tedavi edilir. Eklem ve deri semptomlarında kortikosteroidler dramatik düzelmeye sağlarlar ancak kortikosteroidlerin bu amaçla kullanılması genellikle önerilmez (19, 47).

Alt ekstremitelere yönelik yatak istirahati, aşırı hareketten kısıtlaması ve yüksekte tutulması önerilir. Skrotal ödem varlığında skrotum elevasyonu ve soğuk uygulaması ağrıyı azaltır. Sistemik kortikosteroid tedavisine de yanıt alınır (19). Antihistaminikler şiddetli kaşıntı olduğunda ve anjionörotik ödem geliştiğinde

kullanılabilir (47). Şiddetli karın ağrısı, kanama, invajinasyon gibi önemli ve hayatı tehdit edici gastrointestinal tutulumda kortikosteroidler kullanılabilir. İnvajinasyon için baryum enema ile veya cerrahi yöntemle reduksiyon düşünülürken, eğer obstuksiyon, perforasyon ve nekroz gibi komplikasyonlar varsa rezeksiyon düşünülebilir. Oral veya intravenöz (IV) kortikosteroidin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılması GİS ve SSS komplikasyonlarını dramatik olarak yanıt alınır (19). GİS' e olan zararlı etkilerinden dolayı steroidlerle beraber antiasitler, H2 reseptör antagonistleri veya mukozal koruyucular verilmelidir (78).

Tablo 7. Çocukluk çağı vaskülitlerin sınıflandırılması

I) Büyük damar vaskülitleri

- Takayasu arteriti

II) Orta çaplı damar vaskülitleri

- Çocukluk dönemi poliarteritis nodoza
- Kutanöz poliarterit
- Kawazaki Hastalığı

III) Küçük damar vaskülitleri

A-Granüloamatöz

- Wegener's granüloamatosis
- Churg-Strauss sendromu

B-Non-granüloamatöz

- Mikroskopik polianjitis
- Henoch-Schönlein purpurası
- İzole kutanöz lökositoklastik vaskülit
- Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit

IV) Diğer vaskülitler

- Behçet Hastalığı
 - İnfeksiyon, malignensi ve ilaç alımına bağlı hipersensitivite vaskülit
 - Bağı dokusu hastalıklarına eşlik eden vaskülit
 - Santral sinir sisteminin izole vaskülit
 - Cogan's sendromu
 - Sınıflandırılmamış
-

Gastrointestinal tutulumu olanlarda faktör XIII verilmesinin özellikle faydalı olabileceği belirtilmektedir (47). HSP nefriti şiddetli olan olgularda acil ve daha yoğun tedavi gerektirir. HSP’ de böbrek biyopsisi yapılma endikasyonu böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığıdır. Tedavinin yönetimini böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler. Biyopsi sonucunda %50’den fazla kresentik glomerül saptanmışsa ciddi bir tedaviye hemen başlanması gerekmektedir. Metilprednizolon 30 mg/kg/doz’dan maksimum doz 1 gram olacak şekilde IV birkaç saatte uygulanır. Günaşırı 3 veya 5 kez uygulanır. Son bolus uygulamadan sonra kortikosteroidler uygun dozda oral veya IV kullanılmaya devam edilir. Tedavinin süresini hastalığın seyri belirler. 2 aylık kortizon tedavisine yanıt almamayan olgularda azotioprin ve siklofosfamid gibi immünosupresif ilaçlar antiinflamatuvar dozda tedaviye eklenmelidir (45, 47).

Antikoagülanlar ve antitrombotikler (aspirin 80 mg/gün) şiddetli HSP nefritinde, trombotik olayların varlığında ve antikardiolipin ve antiposfolipid antikör pozitifliğinde kullanılabilir (19).

Plazmaferez erişkinlerde idiyomatik veya vaskülitte bağlı hızlı progresif nefritli olgularda kullanılmaktadır. Ancak çocuklarla ilgili yapılan kapsamlı, prospektif çalışmalar henüz yeterli değildir. Plazmaferez ile ilgili, çocuklarda HSP’ ye eşlik eden serebral vaskülit ve hızlı progresif nefritli olan hastalarda kullanımını bildiriler mevcuttur. Yapılan retrospektif çalışmada 17 hastanın 14’ünde ciddi renal tutulum (%30-100 kresent oluşumu) 3’ünde serebral vaskülit tespit edilmiş ve bu hastalara plazmaferez, steroid, azotioprin ve siklofosfamid kombinasyonu uygulanmıştır. Serebral vaskülitli olan 3 hastanın hepsi iyileşmiş, tedaviye hastalığın birinci ayında başlanan 9 nefritli hastanın hepsi ve bir aydan geç başlanan 6 nefritli hastanın biri tedaviye yanıt vermiş, 5 hastada son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir (79).

Akut böbrek yetersizliği gelişen HSP nefritli olgularda periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekir. Renal transplantasyon kronik böbrek yetmezliğinde uygulanan bir tedavidir ancak nadiren transplante böbrekte HSP nefritinin tekrarlama görülebilmektedir (44).

1.1.2.12. Komplikasyonlar F

Henoch-Schönlein purpurası sistemik bir vaskülit olduğundan birçok sistemi etkilemektedir. Hastalığın major komplikasyonları böbrek tutulumu ile birlikte nefrotik

sendrom gelişmesi ve barsak perforasyonudur. Daha nadir ancak ciddi komplikasyonlar ise SSS, pulmoner ve skrotal tutulumuna bağlı gelişebilen komplikasyonlardır.

Böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, GİS kanaması, barsak infarktı, intussusepsiyon, kanama, hepatosplenomegali, miyokard enfarktüsü, pulmoner kanama, plevral effüzyon, nöbetler, mononöropatiler, orşit, testis torsiyonu, gereksiz batin cerrahisi gibi durumlar HSP' nin komplikasyonları olarak sıralanabilir (19, 20, 25, 48).

1.1.2.13. Klinik Gidiş

Henoch-Schönlein purpurası genellikle bulguları kendiliğinden kaybolan iyi seyirli bir hastalıktır. HSP' de başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesi, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde oluşan komplikasyonlar prognozu belirleyen esas faktörlerdir. Hastalığın bulguları genellikle 1-2 hafta içerisinde gerilemekle birlikte, klasik iyileşme süresi ortalama 4-6 hafta kadar sürer. Hastalığın bir özelliği de olguların % 50'sinde birkaç yıl sonraya kadar sistem bulgularının tekrarlamalar gösterebilmesidir (45). Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlamasının prognozu olumsuz yönde etkilemediği, ancak ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (47). Hastalığın seyirinde akut karın tablosu gelişen invajinasyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. İnvajinasyon gelişen olgularda operasyon sonrası mortalite % 20 iken, operasyona alınmayan olgularda mortalitenin % 50 olduğu saptanmıştır (80).

Henoch-Schönlein purpurasına bağlı böbrek tutulumu son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %1-5'inden sorumlu olduğu belirtilmiştir (63). HSP'nin böbrek tutulumu olan olgularında uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları öngörülememektedir. HSP'de böbrek tutulumu nedeni mortalite oranı %1-3 olarak saptanmıştır. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan olguların çoğu 3-6 ay içerisinde düzelir ve bu olgulara renal biyopsi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların uzun dönem takibinde, %15'inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden yakından izlem önemlidir. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra % 40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, % 20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği saptanır. Son dönem böbrek yetersizliği gelişmesinde risk faktörleri olarak nefrotik düzeyde

proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması sayılabilir (48, 70).

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumu olan hastaların hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile uzun dönem takipleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Narchi'nin yaptığı, 1133 HSP'li çocuğu içeren çalışmada, ilk başvuruda izole hematüri veya nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan çocukların uzun dönem takiplerinde, %1,6'sında renal bozukluk geliştiği, nefrotik ya da nefritik sendrom ile başvuran hastaların % 19,5'inde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir (81).

Hastalık başlangıcında böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan olgularda böbrek biyopsisi yapılmalı, takip ve tedavi hastalığın şiddetine göre planlanmalıdır. Böbreğin histolojisinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit tespit edilen hastaların bir çoğu iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulguları saptanabilir. Kresent görülen olguların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde idrar bulgularının ve böbrek fonksiyonlarının normale geldiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise sadece %10 hastada bulguların ilerlediği gözlenmiştir (44).

1.1.3. Ailesel Akdeniz Ateşi

1.1.3.1. Tanımı ve Tarihçe

Serozal ve sinoviyal zarları etkileyen, tekrarlayan ateşli enflamatuvar ataklar ile karakterize, kalıtsal periyodik ateş sendromları arasında en sık görülen, otozomal resesif geçişli, kendini sınırlayabilen bir hastalıktır (82). 1908 yılında hastalık ilk kez Janeway ve Rosenthal tarafından, 16 yaşında Yahudi bir kız çocuğunda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositöz dönemlerini "paroksismal bir hastalık" olarak bildirilmiştir. 1945 yılında Siegal, "Benign Paroksismal Peritonitis" adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik tanımlamıştır. Türkiye'deki ilk rapor ortalama bir yıl sonra bildirilmiştir. Periyodik hastalık tanımlaması 1948 yılında Reiman tarafından kullanılmıştır. İlk kez Catton ve Mamou hastalığın 1951 yılında ailevi olduğunu düşünmüşler ve sonrasında 1956 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (83). 1958 yılında Heler ve arkadaşları, hastalığın otozomal resesif kalıtım göstermesi, Akdeniz kökenli bireylerde sık görülmesi ve

tekrarlayan ateş dönemleri ile karakterize olması nedeni ile Ailevi Akdeniz ateşi olarak adlandırmışlardır (84).

1.1.3.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşinde erkeklerde kızlara göre 1.1 ile 2.6 oranında daha sık saptanmaktadır. AAA primer olarak Akdeniz çevresinde yaşayan Sefardik Yahudi, Ermeni, Arap ve Türkleri etkilemektedir (85). Hastalık Türklerde 1/1073, Sefardik Yahudilerde ise 1/256-1/500 oranında görülür. Taşıyıcılık Sefardik Yahudilerde 1/5, Ermenilerde 1/3 ve Türklerde 1/5 olarak saptanmıştır (86). Genellikle AAA atakları geç çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Belirtiler hastaların %60'da yaşamın ilk 10 yılında, %90'da ise ilk 20 yaşta ortaya çıkar. Ortalama başlangıç yaşı 4.5 yaştır (85, 87).

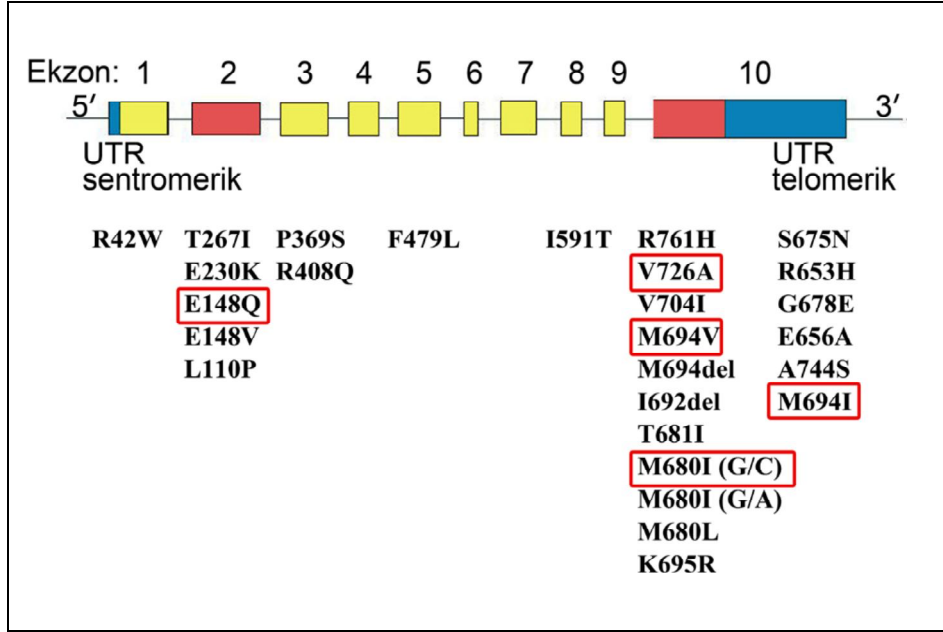
1.1.3.3. Genetik

Ailesel Akdeniz ateşi otozomal resesif geçişlidir. Hastalığın ortaya çıkma riski akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde artmaktadır (86).

Ailevi Akdeniz ateşine yol açan gen ilk kez 1997 yılında iki ayrı grup tarafından klonlanmıştır. Uluslararası AAA Konsorsiyum'u ve Fransız AAA Konsorsiyum'u 16. kromozomun kısa kolu 16p13.3'de 781 aminoasitten oluşan pirin/marenostin adı verilen proteini kodlayan genin AAA hastalığı ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Bu gen **ME**diterranean **Fe**Ver (**MEFV**) geni olarak adlandırılmıştır. İki araştırma grubu da M694V, M694I, M680I ve V726A mutasyonlarının hastaların %85'inde mevcut olduğunu göstermişlerdir (88, 89). MEFV geni daha çok nötrofillerde ve kemik iliği myeloid seri öncü hücrelerinde eksprese edilen bir protein kodlar. Bu protein proinflamatuvar molekülleri inhibe ederek ve antiinflamatuvar proteinleri arttırarak inflamatuvar yanıtın inhibisyonunu sağlar. Bu gendeki mutasyonlar sonucu inflamatuvar yanıtın inhibisyonunu sağlayan proteindeki yapısal değişiklikler seröz yüzeylere artmış lökosit migrasyonuna ve inflamatuvar uyarılara verilen yanıtın uzamasına yol açar (86). Şekil 5'de MEFV genindeki mutasyonlarının dağılımları görülmektedir.

Mediterranean Fever geninde 30 mutasyon tanımlanmıştır. En sık görüldüğü eksonlar ekson 2 ve 10 mutasyonlarıdır. Irklara göre mutasyonlar Yahudi, Ermeni ve Türklerde en sık M694V, Ermenilerde en sık M680I, Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarında en sık E148Q, hafif klinik seyir ile karakterize olanlarda en sık

V726A'dır. Türklerde MEFV gen oranları M694V %51, M680I %14, V726A %9 olarak bulunmuştur (86).



Şekil 5. MEFV genindeki mutasyonlarının dağılımları

1.1.3.4. Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu olan gen tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ailevi Akdeniz ateşi oluşumunda birçok hipotez ileri sürülmüştür. Ailevi Akdeniz ateşi genininin ve bu genin kodladığı proteinin bulunmasıyla araştırmalar bu yönde ilerlemeye başlamıştır (90). Bu proteinin lökositler üzerinde "otoregülatuar" bir rol oynadığı düşünülmektedir. Pirin özellikle lökositler, monositler ve bir miktar da fibroblastlarda belirir. Normalde bu protein ile IL-1 β gibi yangıda önemli rol oynayan bazı sitokinler ve apoptozdan sorumlu sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde olduğu gibi MEFV geninde bir mutasyon varsa hem yangının en önemli araçlarından IL-1 β 'nın yapımı uyarılır, hem de apoptoz baskılanır ve dolayısı ile ufak uyarılar sonucu artmış iltihap yanıtı (ataklar) ortaya çıkar (91). Günümüzde AAA patogenezi genetik tabana oturtulmakla beraber, hastalığın epizodik klinik karakteri, sinovyal ve serozal enflamasyon eğilimi tam olarak açıklanamamaktadır (90).

1.1.3.5. Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların % 90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise % 75 hastada yaşamın ilk

10 yılı içerisinde görülür. Türk FMF Çalışma Grubu'nun 35 merkezde 2838 vakalık çok merkezli çalışmasında, Türk popülasyonunda FMF hastalığının başlangıç yaşının ortalama 9,6 olarak ve tanı koyma yaşının ise 16,4 olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı çocuklarda beştir. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir. Hastalığın bilinen klinik tablosunu, yineleyen ateş ve poliserözit atakları oluşturur. Atığın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren nöbet şekilleri de olabilir ve ataklar arası semptom görülmez. Atakların ağırlığı ve sıklığı hastalar yaşlandıkça azalır. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet birleşimi ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklindedir (90-92). Şekil 6'da ailevi akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular görülmektedir.

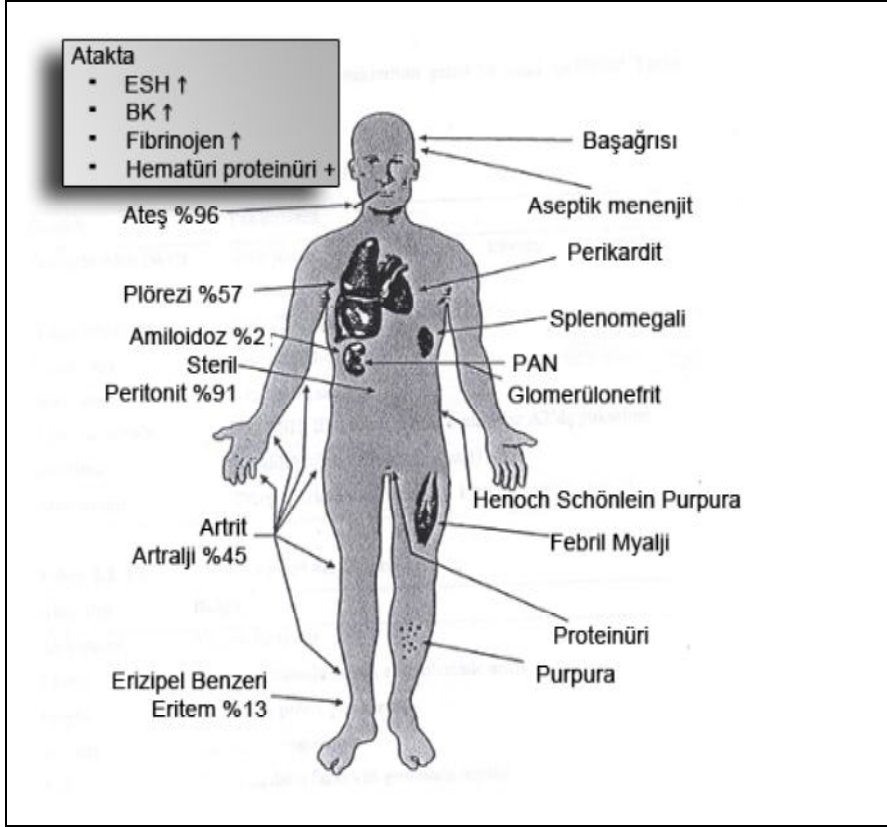
1.1.3.5.1. Ateş

Ateş çoğu kez ataklara eşlik eder, en sık bulgudur ve bazen de hastalığın tek belirtisi olabilir. Bazı hastalarda ateş çok yükselmediği için gözden kaçabilir. Hafif ataklarda düşük seyredebilir, fakat genelde 38-40 °C olarak saptanır. Ateş 12 saatten 3 güne kadar yüksek kalmakla birlikte genelde ilk 24 saat içinde düşer (90, 91).

1.1.3.5.2. Karın Ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısı ateşten önce görülür ve ateş normale döndükten sonra 1-2 gün süreyle devam eder. Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir.

Karın ağrısı genellikle aniden ortaya çıkan, bir kadranda başlayıp bütün batına yayılan ağrı şeklindedir. Ağrının şiddeti, hafif bir sancıdan akut karın tablosuna kadar değişen düzeylerde olabilir. Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama % 30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Bu yüzden AAA'lı hastalara uygun koşullarda apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır. Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilir (91, 93).



Şekil 6. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

1.1.3.5.3. Eklem Bulguları

Artrit, Yahudiler’de daha sık rastlandığı düşünülmektedir ve hastalığın sık rastlanan bir bulgusu olup genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde görülmektedir (85). Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur (%60-70). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi’ndeki artrit, çoğunlukla sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrittir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur (94).

Ailesel Akdeniz Ateş’indeki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir (94).

1.1.3.5.4. Göğüs Ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi’ndeki göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tek taraflı febril plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı

ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo zannedilir. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırtedilebilir. Nefes alıp verirken ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz.

Göğüs ağrısı ateş ile birlikte gözlenir. Perikard tutulumu oldukça nadirdir. Ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılım gösterir. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilir (85, 91).

1.1.3.5.5. Cilt Bulguları

Hastaların yaklaşık % 20-25'inde cilt bulgularına rastlanır. Bunlar içinde en sık görüleni olan erizipel benzeri eritem AAA'lı çocukların %11'inde görülür. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35cm²'lik bir alanı kaplar. Çoğunlukla alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir (85). Şekil 7'de AAA'da erizipeli yansılayan eritem ve vaskülitik döküntüsü görülmektedir.



Şekil 7. AAA'da erizipeli yansılayan eritem ve vaskülitik döküntü

1.1.3.5.6. Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında vaskülit insidansı normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir (HSP %5, Poliarteritis Nodosa % 1) (6, 8, 9). HSP sıklığı genel popülasyonda %0,05-0,8 arasında görülmektedir. AAA'lı hastalarda HSP yayınlığı %2,6 ile %3,6 arası değişmektedir. Türkiye'de bu oranın %7'i olduğu görülmüştür. Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda tipik AAA atakları ve aile

öyküsü olmasa bile AAA düşünülmalıdır (10). Yine topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise poliarteritis nodoza'dır. Poliarteritis nodoza çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda perirenal hematoma sık rastlanmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo ise uzamış febril miyaljidir (94).

1.1.3.5.7. Diğer sistem tutulumları

Tekrarlayan orşit ayırıcı tanısına AAA mutlaka girmelidir. Nörolojik tutulumda ise en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren de hastalığın gidişi sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir (91). Miyalji, splenomegali ve hipotiroidizm daha nadir klinik belirtilerdir (95).

1.1.3.5.8. Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve klinik gidişi belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun öncü proteini akut faz reaktanlarından serum amiloid A'dır. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak oluşan amiloidozun sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde amiloidoz sıklığı eski yayınlarda % 60'lara varan oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte bunun gerçek sıklığı yansıtmadığı, nefroloji kliniklerinin gözlemlerine dayandığı için yanıltıcı olarak yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Bu oranın yeni serilerde, kolşisin kullanmayanlarda %20-25 civarında olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmemektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (94, 95).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fenotip I ve Fenotip II'dir. Bilinen ataklardan sonra amiloidozun ortaya çıktığı tablo Fenotip I'dir. Fenotip II ise, aile öyküsünde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmadan hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidozda biyopsi olarak renal ya da rektal biyopsi kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisinin amiloidozun gelişmesini ve hatta oluşmuş olan amiloidi geriletliğini bildirilmektedir. Amiloidozlu hastaların kliniği, proteinürik,

nefrotik ve üremik dönem olarak üç bölümde ilerlemektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetersizliği döneminde tedavi amaçlı böbrek trasplantasyonu yapılabilmekte ve kolşisin transplante böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin gidişi sırasında nadir olarak amiloidoz dışı böbrek patolojilerinden glomerülonefrit görülebilmektedir (92, 95).

1.1.3.6. Laboratuvar

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Akut enflamasyonda artan lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serüloplazmin, haptoglobülin ve Serum Amiloid A (SAA) proteini gibi akut faz proteinleri bu hastalıkta da artış gösterir. (90). C reaktif protein atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, çökme hızı %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematürilere rastlanabilmektedir (91).

1.1.3.7. Tanı

Hastalığın tanısı klinik bulgular ve hasta takibi ile konulmaktadır. Kuşkulanan olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Hastada akut faz yanıtı hastalık lehine yorumlanırsa 3-6 ay süreyle kolşisin başlanır. Hastada atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur. Tel-Hashomer ve Livneh ve ark. yayınlamış olduğu tanı kriterlerinden yararlanılır. Tablo 8'de Tel-Hashomer tanı kriterleri ve Tablo 9'da Livneh ve ark.(96) yayınlamış olduğu tanı kriterleri görülmektedir.

1997 yılında Livneh ve ark. (96) Hashomer kriterlerine göre daha kapsamlı bir tanı kriteri oluşturmuşlardır. Bu tanı kriteri major kriterler, minor kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir. Livneh ve ark. (96) öne sürdüğü tanı kriterlerine göre kesin tanı için hastada 1 major kriter veya en az 2 minor kriter veya 1 minor kriter ve 5 destekleyici kriter veya 1 minor kriter ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir (96).

Son çalışmalardan sonra tüm dikkatler genotip çalışmalarına yöneltmiştir. En sık görülen beş mütasyondan dördü ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Bu mutasyonlar hastaların

%80-85'inde bulunmaktadır. Tanı kuşku duyulan bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA düşünülen hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Ayrıca sağlıklı toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Bu bilgiler ışığında günümüzde hala AAA klinik verilere dayanan bir tanıdır (91).

Tablo 8. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Majör kriterler

Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları

Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz

Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler

Yineleyen ateşli ataklar

Erizipel benzeri döküntü

Birinci derece akrabada AAA varlığı

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 majör + 1 minör kriter

1.1.3.8. Ayırıcı Tanı

2 yıldan daha uzun bir süredir tekrarlayan ateş atakları olan hastada genellikle infeksiyon veya malign hastalıklar tanıda düşünülmez. Bu durumda ayırıcı tanıda, adenit, farenjit, aftöz stomatitli periyodik ateş sendromu, siklik nötropeni, kriyoprinopatiler, klasik hiperimmünglobulin D sendromuna ek olarak juvenil romatoid artrit, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Blau sendromu, Schnitzler sendromu ve Behçet hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda yer almalıdır (97).

1.1.3.9. Tedavi

Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki etkisinin ise tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırmak yolu ile olduğu sanılmaktadır. Bir diğer önemli etkisi ise akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılamasıdır (94). Günümüzde tedavide sıkça kullanılan kolşisinin, atakları ve amiloidoz gelişme riskini önlediği artık net

olarak gösterilmiştir (90). Kolşisinin çocuklarda 0.02-0.03 mg/kg/gün olarak bir veya iki dozda verilir. Maksimum dozu 2 mg/gün'dür. Genellikle 5 yaş altında 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve 10 yaş üzeri çocuklarda 1.5 mg/gün olarak önerilir (95). Kolşisin iyi tolere edilir, çocuklarda da kullanımı güvenlidir. Yüksek dozlarda ilaç alımına bağlı gelişen ishal, doz azaltılınca düzelir. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmazsa reversibl miyopati ve nöropatiye neden olabilir (90).

Tablo 9. Livneh ailesi Akdeniz Ateşi tanı ölçütleri

Majör ölçütler

Tipik ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek başına ateş
5. Tam olmayan karın ağrısı atakları

Minör ölçütler

Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen

1. Göğüs
2. Eklem
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici ölçütler

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalığın 20 yaşından önce başlaması

Atak özellikleri

4. Ağır ve yatak istirahatini gerektiren ataklar
 5. Kendiliğinden geçmesi
 6. Ataklar arasındaki bulgusuz dönem
 7. Aşağıdaki teslerden bir ya da daha fazlasında oluşan geçici yangısal yanıt: lökosit, sedimantasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen
 8. Aralıklı proteinüri ve hematüri
 9. Apendektomi ya da tanılandırıcı laparotomi öyküsü
 10. Ailede akrabalık
-

1.1.3.10. İzlem ve Prognoz

Ailevi Akdeniz ateşli olgular kolşisin tedavisi altında ortalama 4-6 aylık aralar ile mutlaka görülmelidir. İzlem sırasında olguların her birinde oluşabilecek olan anemi, lökopeni, trombopeni ve kas enzim düzeyleri ile idrar değişiklikleri kontrol edilmelidir. Kolşisin tedavisi ile olgularda belirgin bir komplikasyon ortaya çıkmamaktadır (91).

Ailevi Akdeniz ateşli tedavi edilmeyen çocukların % 30-50'sinde, erişkinlerin % 75'inde renal amiloidoz gelişir. AA amiloidoz serum proteini ve akut faz reaktanı olan serum amiloid A'dan oluşmaktadır. Böbrek hastalığı proteinüri ortaya çıkar, birkaç yıl içerisinde nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine ilerler. Böbrek yetmezliğinde, böbrek transplantasyonu gerekebilir. Amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Amiloidoz Ermenilere göre Sefardik Yahudiler ve Türkler arasında daha yaygındır. Amiloid gelişimi Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde, Norveç ve Amerika'da yaşayan Ermenilere göre daha yüksek bulunması, genetik faktörlerin ana rol oynaması yanında çevresel faktörlerinde rol aldığını göstermektedir. AAA'da genellikle mortalite amiloidozis, böbrek yetmezliğinin sonuçları olan üremi, enfeksiyon ve tromboembolizm gibi komplikasyonlar sonucu oluşur (95).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2007 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ve Romatoloji poliklinik ve servisinde izlenen 93 HSP'li hasta değerlendirmeye alındı. MEFV mutasyonu için DNA izolasyonu yapılamayan veya ilk tanıdan itibaren en az 6 aylık izlemi olmayan 13 hasta çalışmadan çıkarıldı ve 80 HSP'li hasta ile devam edildi. HSP tanısında EULAR/PRES (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından 2005 yılında belirlenen kriterler kullanıldı. EULAR/PRES tanı kriterleri; palpabl purpura varlığında (zorunlu kriter) en az dört kriterden (1. Yaygın karın ağrısı olması, 2. Baskın IgA birikimi gösteren biyopsi, 3. Artrit ve/veya artralji, 4. Böbrek tutulumu (hematüri ve/veya proteinüri) birinin bulunması olarak tanımlanmıştır (75). Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 20.04.2011 tarih ve 2010-2011/305 sayılı fakülte yönetim kurul kararı ve etik kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Hastaların düzenli rutin kontrollerde fizik muayene ve laboratuvar bulgularına ait bilgiler elde edildi ve çalışma için hazırlanmış formlara kayıt edildi. Çalışma kapsamına alınan 80 olgu; düzenli takibi yapılmış, diğer purpura nedenleri ekarte edilmiş hastalardı. Hastalığın tetiklenmesinde etken olabilecek aşular, böcek ısırığı, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve diğer enfeksiyonlar öyküde sorgulandı. Başvuruda hastaların yaşı, cinsiyeti, başvurudaki ayı ve mevsimi, başvurudaki şikayetleri, cilt, eklem, böbrek, gastrointestinal sistem tutulumu kaydedildi. Eklem tutulumu olanların hangi eklemi tuttuğu belirlendi. Nadir görülen genitoüriner, pulmoner, santral sinir sistem tutulumları da araştırıldı.

Olguların sistolik ve diyastolik kan basınçları 20 dakikalık istirahattan sonra uygun manşon ile ölçüldü. Yaş, cins ve boya göre 95. persantil ve üstü arteriyel kan basıncı değerleri, hipertansiyon olarak kabul edildi (98).

Hastalığın hem başlangıcında hem de seyri sırasında cilt, eklem, böbrek, gastrointestinal sistem ve diğer sistem tutulumları değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre yapıldı.

Sistem tutulumu ile ilgili bulgular ayrıntılı olarak incelendi ve kaydedildi. Daha çok alt ekstremitelerde yoğunlaşan, simetrik ve purpurik döküntüler karakteristik

döküntü olarak kabul edildi ve cilt tutulumu olarak değerlendirildi. Eklemlerde ağrı (artralji) ve/veya şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olanlar (artrit) eklem tutulumu olarak değerlendirildi. Karın ağrısı ve/veya gaitada gizli kan, melena ve hematemez olması gastrointestinal tutulum olarak kabul edildi. Klinik izlemde belirgin batın hassasiyeti ve batın ultrasonografisi (USG) isteyecek kadar karın ağrısı bulguları olan olgular şiddetli karın ağrısı olarak kabul edildi. Penil, skrotal ödem, konfüzyon, konvülsiyon diğer sistem tutulumu olarak kaydedildi.

Renal tutulum hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilecek bulgulara göre tanımlandı. Mikroskopik hematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde, >5 eritrosit/40'lık büyütmede) ve/veya hafif proteinüri ($4-40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$) varlığı, hafif nefropati olarak ifade edildi. Nefrotik sendrom ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem) ve/veya nefritik sendrom (hematüri ve/veya proteinüri, ödem, hipertansiyon, oligüri ve azotemi) durumunda ise ağır nefropati olarak kabul edildi. Renal biyopsi ağır nefropatili hastalara yapılarak örneklerin derecelendirilmesi International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) klasifikasyonuna göre yapıldı (22).

Olguların hastalık başlangıcındaki hemoglobin, beyaz küre, trombosit, üre ve kreatinin değerleri ile gaitada gizli kan pozitifliği, tam idrar tahlilinde hematüri ve proteinüri varlığı kaydedildi. Hemoglobin düzeyleri yaşa ve cinse göre olması anemi, beyaz küre sayısı $10300/\text{mm}^3$ üzerinde olması lökositoz, trombosit sayısının $400.000/\text{mm}^3$ üzerinde olması trombositoz olarak kabul edildi.

Hastaların tedavisinde cilt tutulumu olanlar medikal tedavi verilmeden istirahat önerilerek izleme alındı. Eklem tutulumu olanlara ağrıyı azaltmak için nonsteroid antiinflamatuvar ilaç başlandı. Gastrointestinal tutulumu olanlara hidrasyon ve gerekirse kortikosteroid tedavisi verildi. Renal tutulumu olan ve biyopsi yapılan hastaya kortikosteroid, siklofosfamid ve gerekirse immunsupresif tedavileri başlandı. Hastaların aldıkları tedavi süreleri kaydedildi.

Olgularda klinik olarak şiddetli eklem, böbrek ve GİS tutulumları olanlara yataklı tedavi uygulandı. Olgularda rölaps gelişimi ve gelişenlerde ne kadar sürede geliştiği kaydedildi. Rölaps, cilt döküntülerinin veya diğer sistemik bulguların hastalığın rezolüsyonundan en az iki hafta sonra yeniden alevlenmesi şeklinde tanımlandı. Olguların çocuk cerrahisi değerlendirilmesi ve görüntülenmeleri, ayaktan

tedavi, hastanede yatma ve yatış süreleri, varsa eşlik eden hastalık ve tam iyileşme süreleri kaydedildi. Ayrıca ailenin hastalık için duyduğu kaygı ve olguların sevk olunma durumları da sorgulandı. Tam iyileşme cilt döküntülerinin veya diğer sistemik ve labaratuvar bulgularının tamamen iyileştiği süre olarak tanımlandı.

Hastaların tetkikleri için alınan kan numunesinin artan kısmından etilendiamintetraasetikasıtlı (EDTA) tüp içerisine 1,5 ml ayrıldı. Ayrılan bu kan örnekleri DNA ekstraksiyonu yapılmaya kadar -20 C°'de saklandı. Bu kan örneklerinden EZI DNA Blood 200 ml (QIAGEN, kat no: 951034) kit kullanılarak QIAGEN EZI Advanced marka cihazla hasta genomik DNA ekstraksiyonu yapıldı.

Bu işlemler bittikten sonra eppendorf tüplerde bulunan DNA'nın tahmini miktarını hesaplamak için şu işlem gerçekleştirildi: UV/visible spektrometre 260 ve 280 nm'de çift dalga boyu aralığında okuma yapacak şekilde ayarlandı. DNA örneğinden 4 µL alınarak mikro küvette bulunan 746 µL saf suyun üzerine konuldu ve alt-üst yapıldı. Okuma gerçekleştirildi. Daha sonra $ng/\mu l \text{ DNA} = A_{260} \times \text{dilasyon faktörü} \times 50$ formülünden hareketle örneklerdeki DNA'nın yaklaşık miktarı hesaplandı. DNA eppendorf tüplerinde örnekler çalışma yapılana kadar -20°C'de saklandı. Elde edilen DNA'lar MEFV gen mutasyonları için ilgili primerlerle, polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) yöntemi kullanılarak çoğaltıldı. İzole edilen DNA'lardan FMF Pyrosequencing kiti kullanılarak 22 MEFV gen mutasyonu (E148Q, P369S, H478Y, F479L, S675N, G678E, M680I (G>C), M680I (G>A), M680L, T681I, I692del, M694V, M694I, M694L, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S, R761H) tarandı. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

2.1. FMF Pyrosequencing Kiti ile MEFV Mutasyon Analizi

Pyrosequencing Testi ile E148Q, P369S, H478Y, F479L, S675N, G678E, M680I (G>C), M680I (G>A), M680L, T681I, I692del, M694V, M694I, M694L, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S ve R761H mutasyonları heterozigot veya homozigot olarak belirlenmektedir.

Pyrosequencing Testi ile örnek başına bir 8'li PCR stripi kullanılarak PCR yapıldı. PCR reaksiyonundan sonra örnek başına sekiz pyrosequencing reaksiyonu uygulandı. Okunan dizilimler Tablo 11'de verilmiş olan şablonla karşılaştırılarak mutasyonlar saptandı.

Hastaların DNA'sına aşağıdaki yöntemler yapıldı ve MEFV gen mutasyonları tarandı.

2.1.1. PCR Protokolü

Polimeraz zincir reaksiyonu ile MEFV geni ekzon 2, 3, 5 ve 10 bölgelerinin amplifikasyonu sağlandı. PCR reaksiyonun örnek DNA'sı hariç tüm bileşenleri 8'li PCR striplerine koyularak kullanıma hazır hale getirildi. Her bir tüpe örnek DNA'sı eklendi, reaksiyon hemen başlatıldı.

Reaksiyonu hazırlamaya başlamadan önce DNA örnekleri hafifçe vorteksledi ve santrifüjledi. Bir stripin 8 tüpüne konsantrasyonu yaklaşık 2 ng/µl'ye ayarlanmış DNA örneğinden 5'er µl koyuldu. Reaksiyon Tablo 10'daki protokole göre uygulandı.

Tablo 10. PCR protokolü

Aktivasyon basamağı	95°C	15 dakika
3 aşamalı döngü:		
Denaturation	94°C	30 saniye
Annealing	60°C	30 saniye
Extension	72°C	30 saniye
Döngü sayısı: 45		
Final extension	72°C	10 dakika

Bilgisayardan hastaların pyrosequencing assay dosyaları oluşturuldu. Kartuş saf su ile yıkanarak kurumuya bırakıldı. Isı bloğu 80°C'ye ayarlandı ve üzerine plate holder'ı yerleştirildi. Bilgisayardan run dosyası oluşturuldu.

2.1.2. PCR Ürünlerinin Streptavidin Sepharose Bead'lerine İmmobilizasyonu

Bir eppendrof tüpüne 1040 µL binding buffer, 728 µL saf su ve 52 µL Streptavidin Sepharose bilyeleri konularak mastermix hazırlandı ve pipedaj yapıldı. 24 kuyucuklu PCR plati'i 70 µL hazırlanan mastermixe dağıtıldı. Daha sonra Run dosyasında tanımlandığı şekilde her bir kuyucuğa 10 µl ilgili PCR ürününü eklendi. PCR plate'in ve kapağı sızdırma olmayacak şekilde kapatıldı. Plate birkaç kez alt üst edildikten sonra oda sıcaklığında 1400 rpm'de 10 dakika çalkalandı.

Q24 Plate'in her bir kuyucuğuna run dosyasında hazırlandığı şekilde 2,5 µl sekans primeri ve 22,5 µl annealing buffer koyuldu. PCR plate veya striplerini ve

Q24 plate'i aynı oriyantasyonda olmasına dikkat edilerek vakum çalışma alanında ilgili yerlere yerleştirildi. Vakum pompasının düğmesi ve el ünitesinin üstündeki vakum anahtarı açıldı. Filtre problemlerini PCR plate'in veya striplerin dikkatlice üstüne getirilerek tüplerin içine daldırıldı ve 15 saniye kadar tutarak bilyeler yakalandı. El ünitesi sırasıyla 5 saniye %70 etanol solüsyon içeren kaba, 5 saniye denatürasyon solüsyon içeren kaba ve 10 saniye washing buffer içeren kaba daldırılarak bekletildi. El ünitesini Q24 plate üzerine getirip ve orda tutarak ünitenin üstündeki vakum anahtarı ve vakum pompası düğmesi kapatıldı. El ünitesinin problemlerini Q24 plate kuyucuklarına daldırılıp hafifçe sallayarak bilyeleri sekans primerini içeren buffer'a bırakıldı. Q24 plate'i önceden 80°C'ye getirilmiş plate holder üzerine koyuldu ve 80°C'de 2 dakika tutuldu. Q24 plate'i plate holder üzerinden kaldırıldı ve oda sıcaklığında en az 5 dakika bekletildi.

2.1.3. Pyromark Q24'ün Çalıştırılması

Pre Run information report'da yazan miktarlardaki nükleotitler, enzim ve substratı kartuşa koyuldu. Kartuşu yuvasına uygun şekilde dikkatli olarak sonuna kadar itildi ve daha sonra aşağı doğru iterek yerleştirildi ve emniyet tutacağı kapatıldı. Plate tutacağı açıldı ve Q24 plate'i bloğa yerleştirerek plate tutacağı tekrar kapatıldı. Daha önce bilgisayarda hazırlanmış olan Run dosyasını USB'ye aktararak cihazın üstündeki USB girişine sokularak cihaz çalıştırıldı. Çalışma sonunda sonuçlar değerlendirildi.

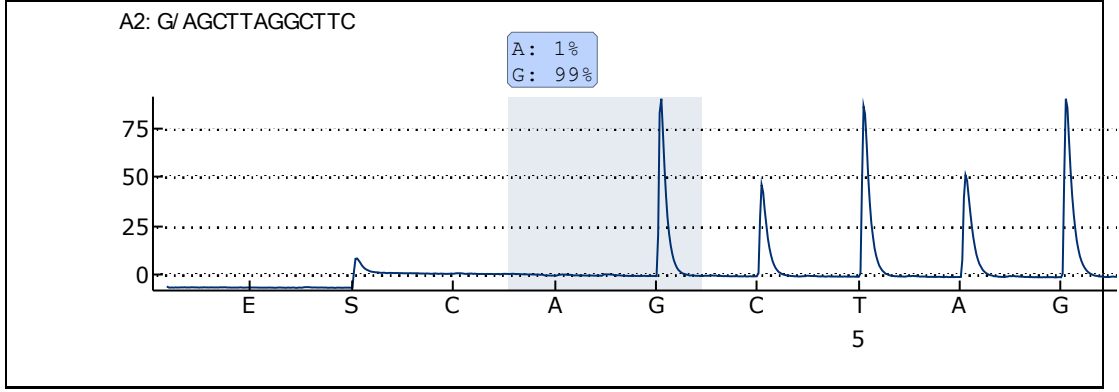
2.1.4. MEFV Mutasyon Sonuçlarının Analizi

Pyromark Q24'te çalışılmış run dosyası bilgisayara aktarıldı. Run dosyası analiz edildi ve analiz raporu oluşturuldu. Analiz raporunda "check" veya "failed" sonucu veren örnekler tekrar analiz edildi. Sonuçların analizi için hazırlanmış olan assay dosyaları kullanıldı. Bu assay dosyalar FMF-1, FMF-2, FMF-3, FMF-4, FMF-5 ve FMF-6 olarak adlandırıldı. Olguların bilgisayardan okunan dizilimleri Tablo 11'de verilmiş olan şablonla karşılaştırılarak mutasyonlar saptandı. Bu şablondaki dizilimlere göre homozigot normal bireylerin genotipleri için sadece wild bandlar (wt), heterozigot bireyler için hem wild hem de mutant bandlar, homozigot hasta bireyler için sadece mutant bandların pozitif olması gerekmektedir.

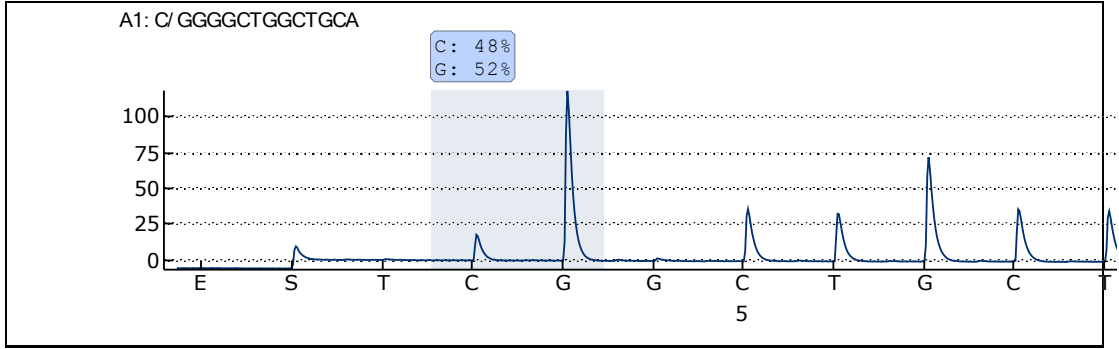
Olgularımızın MEFV geni mutasyonlarından normal genotipli, heterozigot genotipli ve homozigot genotipli sonuçları Şekil 8, 9 ve 10'da görülmektedir.

Tablo 11. Sekans primerlerinin pyrosequencingdeki assay adı, okuduğu ekzon bölgesi ve dizilimi

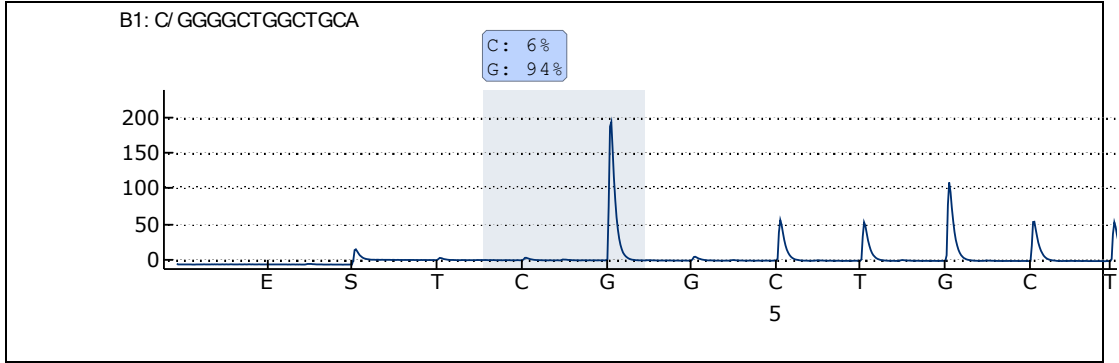
Assay	Ekzon		Dizilim
FMF-1	2	wt E148Q	C GGG CTG GCT GCA G GGG CTG GCT GCA
FMF-2	3	wt P369S	G GCT TAG GCT A GCT TAG GCT
FMF-3	5	wt H478Y F479L	A/G GAG C AT TTC C TTT GTG A/G GAG T AT TTC C TTT GTG A/G GAG C AT TTC G TTT GTG
FMF-4	10	wt S675N G678E M680L M680I(G>A) M680I(G>C) T681I	A A G C AGG AAA G GG AAC A T G A C T CTG T A A A C AGG AAA G GG AAC A T G A C T CTG T A A G C AGG AAA G A G AAC A T G A C T CTG T A A G C AGG AAA G GG AAC C T G A C T CTG T A A G C AGG AAA G GG AAC A T A A C T CTG T A A G C AGG AAA G GG AAC A T C A C T CTG T A A G C AGG AAA G GG AAC A T G A T T CTG T
FMF-5	10	wt I692del M694V M694L M694I K695R K695M	G A T A ATG A T G A A G GAA AAT GA G - - - ATG A T G A A G GAA AAT GA G A T A ATG C T G A A G GAA AAT GA G A T A ATG T T G A A G GAA AAT GA G A T A ATG A T A A A G GAA AAT GA G A T A ATG A T G A G G GAA AAT GA G A T A ATG A T G A T G GAA AAT GA
FMF-6	10	wt R717S I720M V722M V726A	C GT GTG GGC AT C TTC/T G TG GAC/T TAC AGA G T T GGA AGC A GT GTG GGC AT C TTC/T G TG GAC/T TAC AGA G T T GGA AGC C GT GTG GGC AT G TTC/T G TG GAC/T TAC AGA G T T GGA AGC C GT GTG GGC AT C TTC/T A TG GAC/T TAC AGA G T T GGA AGC C GT GTG GGC AT C TTC/T G TG GAC/T TAC AGA G C T GGA AGC
FMF-7	10	wt A744S	A TTC G CC AGC A TTC T CC AGC
FMF-8	10	wt R761H	A C G T GAT A C A T GAT



Şekil 8. P369S normal wt olan 7. hastanın sonucu



Şekil 9. E148Q heterozigot olan 7. hastanın sonucu



Şekil 10. E148Q homozigot mutant olan 85. hastanın sonucu

Şekil 8'deki 7. hastanın P369S'deki okunan dizilimi wild bandla uyumlu olduğundan (A:%1, G:%99), P369S için normal birey, yine aynı hastanın Şekil 9'daki E148Q'deki okunan dizilimi hem wild hem de mutant bandla uyumlu olduğundan (C:%48, G:%52), E148Q için heterozigot birey ve Şekil 10'daki 85. hastanın E148Q'deki okunan dizilim mutant bandla uyumlu olduğundan (C:%6, G:%94), E148Q homozigot mutant birey olarak yorumlandı.

2.2. İstatistiksel Analizler

Bütün istatistiksel testler "SPSS® for Windows computing program, Version 18" (SPSS Inc. Chicago IL USA) ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma

uygunluğu tek rnekleml kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik sonuçlar standart t testi ile parametrik olmayan sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Oranların karşılaştırılması Chi-square (χ^2) testi ile değerlendirildi. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Ocak 2007 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ve Romatoloji poliklinik ve servisinde izlenen 80 çocuk çalışmaya alındı.

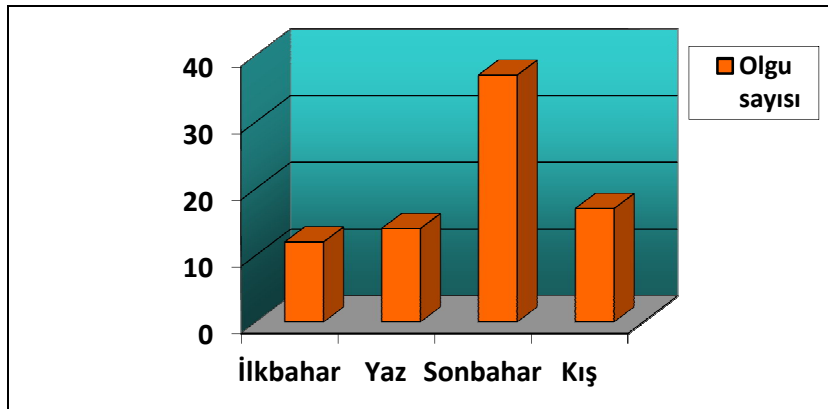
Hastaların yaşları 2 ile 16 arasında, ortalama $8,84 \pm 3,33$ yıl olarak tespit edildi. Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde 38'i kız (%47,5), 42'si erkek (%52,5) olarak ve erkek/kız oranı 1,1 olarak tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 12'de verildi.

Tablo 12. Olguların demografik özellikleri

Yaş (yıl)*		8,84 ± 3,33
Yaş aralıkları	2-6 yaş	20 (%25)
	7-12 yaş	48 (%60)
	13-18 yaş	12 (%15)
	<10 yaş	60 (%75)
	>10 yaş	20 (%25)
Cinsiyet	Kız	38 (%47,5)
	Erkek	42 (%52,5)

* Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi.

Olguların başvuru zamanları ay ve mevsimsel olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru mevsimi dağılımınının 37'sinin (%46,3) sonbahar, 17'sinin (%21,3) kış, 14'ünün (%17,5) yaz, 12'sinin (%15) ilkbahar olduğu görüldü. Olguların başvuru mevsimlerine göre dağılımı Şekil 11'de görülmektedir. Hastaların başvurudaki ay olarak değerlendirildiğinde, en sık 18 (%22,5) olgu ile ekim ayı olduğu ve en az başvuru ayı olarak 2'sher (%2,5) olgu ile mart ve temmuz ayları olduğu görüldü.



Şekil 11. Olguların başvuru mevsimine göre dağılımı

Henoch-Schönlein purpurasını tetikleyebilecek muhtemel risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirme öyküsü 35 hastada (%43,8) ve diğer enfeksiyonlar 3 hastada (%3,86) saptandı. Hiçbir hastamızın öyküsünde ilaç kullanımı, aşı, böcek ısırması ve alerji gibi risk faktörü olabilecek nedenler yoktu. 10 hastamızda eşlik eden hastalık öyküsü belirlendi. Eşlik eden hastalıklar bir hastada konjenital anomali, bir hastada maküler distrofi, bir hastada dermatomyozit ve epilepsi, bir hastada sadece epilepsi, üç hastada hidronefroz, bir hastada malnütrisyon ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, bir hastada Tip 1 diabetes mellitus ve bir hastada ailevi akdeniz ateşiydi. Olguların epidemiyolojik özellikleri Tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 13. Olguların epidemiyolojik özellikleri

Özellik	N	%
ÜSYE	35	(%43,8)
Diğer enfeksiyon öyküsü	3	(%3,86)
Aşı veya böcek ısırması	0	(%0)
Eşlik eden hastalık	10	(%12,5)

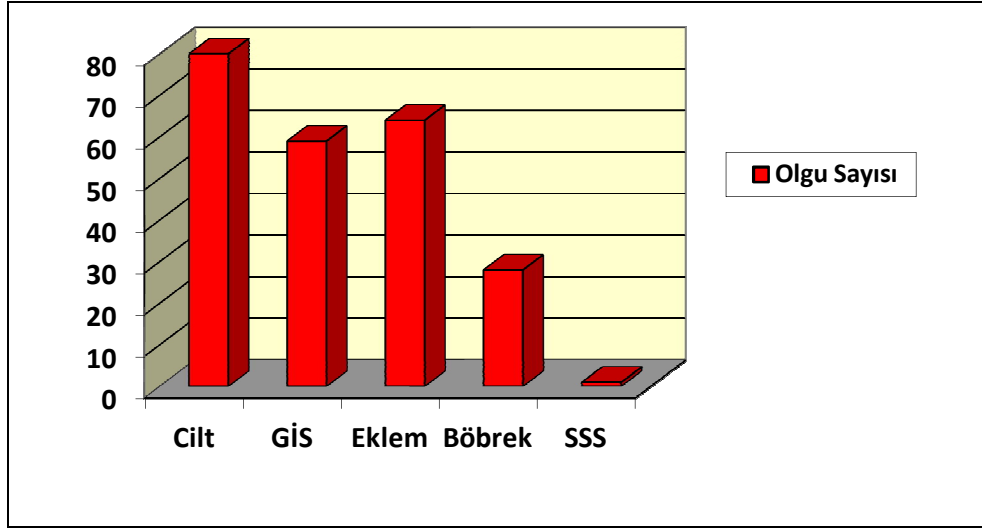
Olguların aileleri değerlendirildiğinde 74 ailenin (%92,5) malign hastalık açısından korkuları olduğu saptandı. Hastaların 62’sinin (%77,5) sevkli olduğu, 18’inin (%22,5) direkt müracaat olduğu gözlemlendi.

Hastaların başvuruda ve izlemlerinde sistem tutulumlarının değerlendirmesi yapıldı. Cilt tutulumu 80 olgunun (%100) tamamında palpabl purpura şeklinde saptandı. GİS tutulumu 59 olguda (%73), eklem tutulumu 64 olguda (%80), böbrek tutulumu 28 olguda (%35), SSS tutulumu 1 olguda (%1,3) tespit edildi. Tablo 14’de olguların hastaneye başvuru şikayetleri görülmektedir.

Tablo 14. Olguların hastaneye başvuru şikayetleri

Hastaneye başvuru şikayeti	N	%
Döküntü	80	(%100)
Döküntü ve eklem ağrısı/eklem şişliği	37	(%46)
Döküntü ve karın ağrısı	24	(%30)
Döküntü, eklem ağrısı/eklem şişliği ve karın ağrısı	6	(%7,5)
Döküntü ve idrarda kanama	2	(%2,5)
Döküntü ve diğer bulgular ağrısı	1	(%1,3)

Şekil 12’de hastaların başvuru ve izlemdeki sistem tutulum dağılımları görülmektedir.



Şekil 12. Olguların başvuru ve izlemdeki sistem tutulum dağılımları

Hastaların çoklu sistem tutulumuna göre değerlendirmesi yapıldı. En sık olarak cilt ve eklem tutulum birlikteliği görüldü. Olgularda çoklu sistem tutulumları Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların çoklu sistem tutulumları

Çoklu sistem tutulumları	N	%
Cilt ve GİS	59	(%73,7)
Cilt ve eklem tutulumu	63	(%78,7)
Cilt ve böbrek tutulumu	28	(%35)
Cilt, eklem ve GİS tutulumu	46	(%57,5)
Cilt, GİS ve böbrek tutulumu	21	(%26,2)
Cilt, eklem, böbrek tutulumu	21	(%26,2)
Cilt, GİS, eklem ve böbrek tutulumu	15	(%18,7)

Cilt biyopsisi sadece 8 olguya (%10) yapıldı ve 6 olgunun cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak geldi. Direkt immunfloresan incelemede 3 olguda (%3,8) C3 ve IgA birikimi saptandı. Olguların klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 16’da ve klinik izlemlerinin özellikleri Tablo 17’de görülmektedir.

Eklem tutulumu olan olguların yataklı tedaviye ihtiyaç duymaları istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı ($p<0,05$). Yaz ve sonbahar aylarında başvuran olgularda eklem tutulumu kış ve ilkbahar aylarında başvuran olgulara göre yüksek

saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Eklem tutulumu kızlarda yüksek saptandı ve bu istatistiksel anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 16. Olguların klinik özelliklerinin dağılımı

	N	%
Yataklı tedavi	51	(%63,7)
Rölaps gelişimi	5	(%6,3)
Cilt biyopsisi	8	(%10)
Böbrek biyopsisi	3	(%3,8)
İnvajinasyon	2	(%2,5)
Laparotomi	1	(%1,3)
Cerrahi konsültasyon	9	(%11,3)

Tablo 17. Olguların klinik izlemlerinin özellikleri

	Ortanca (min-max)
İzlem süresi (ay)	12 (6-48)
Yatış süresi (gün)	7 (3-25)
Tam iyileşme süresi (gün)	45 (14-600)
Tedavi Süresi (gün)	14,5 (5-365)

Veriler normal dağılım göstermediğinden ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların arteriyel tansiyonu yaş ve cinse göre değerlendirildiğinde hiçbir hastanın tansiyonu 95. persantil üzeri bulunmadı.

Hastaların klinik olarak izlemleri değerlendirildiğinde 22 olguda (%27,5) öyküde ateş saptandı. Olguların 28'inden (%35) akut batın tablosu nedeni ile batın USG istendi ve bu batın USG istenen olguların 18'inde (%64,2) özellik yoktu, 4'ünde (%14,2) akut batın ve invajinasyon şüphesi ve 6'sında (%21,4) diğer bulgular (hepatomegali gibi) saptandı. 9 olguya (%11,3) cerrahi konsültasyon istendi. 2 olguya (%2,5) invajinasyon tanısı konuldu ve birine laparotomi yapıldı.

Olguların 29'una (%36,3) ayaktan tedavi uygulanırken, 51 olgu (%63,7) yataklı tedavi uygulandı. Hastaların almış oldukları tedavileri değerlendirildiğinde 2 olgu (%2,5) sadece istirahat ve hidrasyon içeren destek tedavisi, 44 olgu (%55) NSAİİ tedavisi, 30 olgu (%37,5) NSAİİ ve steroid tedavileri ve 4 olgu (%5) NSAİİ, steroid ve diğer tedavileri aldığı tespit edildi. 46 olgunun (%57,5) steroid tedavisini almadığı, 34 olgunun (%42,5) ise steroid tedavisi aldığı tespit edildi. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

	N	(%)
Steroid tedavisi almayanlar	46	(%57,5)
Destek	2	(%2,5)
Destek + NSAİİ	44	(%55)
Steroid tedavisi alanlar	34	(%42,5)
Destek + NSAİİ + Steroid	30	(%37,5)
Destek + NSAİİ + Steroid + Diğer	4	(%5)

Olguların üre ve kreatinin değerlerinin normal olduğu saptandı. Hastaların kan parametreleri değerlendirildiğinde 3 olguda (%3,8) anemi, 47 olguda (%59) lökositoz, 51 olguda (%64) trombositoz tespit edildi. Eklem tutulumu olan olgularda trombositoz istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu ($p>0,05$).

Böbrek tutulumu 10 yaşından büyük çocuklarda yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Böbrek tutulumu ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. Böbrek tutulumu şiddetli karın ağrısı olan olgularda yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Böbrek tutulumu kış ve ilkbahar aylarında başvuran olgularda yaz ve sonbahar aylarında başvuran olgulara göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Böbrek tutulumu olan olgularda eklem tutulumu düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Böbrek tutulumu olan hastalarda hastane yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Böbrek biyopsisi ağır nefropatili olan 3 olguya (%3,8) yapıldı. Bu hastaların renal biyopsilerinde histopatoloji ISKDC'nin sınıflamasına göre Class II ile uyumlu olarak değerlendirildi. Böbrek biyopsisi yapılan olgularda rölaps gelişimi yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tablo 19'da böbrek tutulumunun klinik ve laboratuvar bulgularına etkileri görülmektedir.

Hastaların MEFV mutasyonu açısından dağılımı yapıldı. 22 hastada (%27,5) MEFV mutasyonlarından en az biri saptandı. 58 hastada (%72,5) herhangi bir mutasyon saptanmadı. En sık sırasıyla E148Q, M694V, P369S, M680I (G/C), V726A ve M694I mutasyonları saptanırken 16 mutasyona (H478Y, F479L, S675N, G678E, M680L, M680I (G/A), T681I, I692del, M694L, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, A744S, R761H) hiçbir hastada saptanmadı.

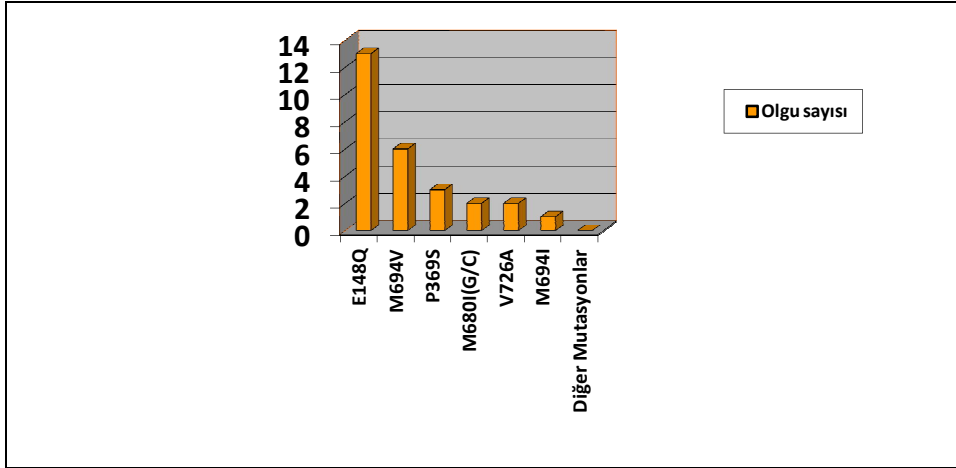
14 hastada (%17,5) tek heterozigot mutasyon, 5 hastada (%6,3) çift heterozigot mutasyon ve 3 hastada (%3,75) tek homozigot mutasyon tespit edildi. E148Q mutasyonlu 13 hastanın 11'i heterozigot mutasyonlu ve 2'si ise homozigot mutasyonlu saptandı. M694V mutasyonlu 6 hastanın 5'i heterozigot mutasyonlu ve biri homozigot mutasyonlu saptandı. P369S heterozigot mutasyonu 3 hastada, M680I (G/C) heterozigot mutasyonu 2 hastada, V726A heterozigot mutasyonu 2 hastada ve M694I heterozigot mutasyonu bir hastada saptandı.

Tablo 19. Böbrek tutulumunun klinik ve laboratuvar bulgularına etkisinin karşılaştırılması

	Böbrek tutulumu olmayan N=52 (%)	Böbrek tutulumu olan N=28 (%)	p değeri
Yaş			
<10 yaş	44 (%85)	16 (%57)	p<0,05
>10 yaş	8 (%15)	12 (%43)	
Cinsiyet			
Erkek	28 (%54)	14 (%50)	p>0,05
Kız	24 (%46)	14 (%50)	
Mevsim			
Kış-İlkbahar	12 (%9,6)	17 (%61)	p<0,05
Yaz-Sonbahar	40 (%77)	11 (%39)	
Cilt tutulumu	52 (%100)	28 (%100)	p>0,05
Eklem tutulumu	43 (%83)	21 (%75)	p>0,05
GİS tutulumu	38 (%73)	21 (%75)	p>0,05
Şiddetli karın ağrısı	14 (%27)	14 (%50)	p<0,05
MEFV mutasyonu (+)	14 (%27)	8 (%29)	p>0,05

MEFV mutasyonlu olguların yaş ortalaması 9,86±3,75 yıl iken, olmayan olguların yaş ortalaması 8,45±3,11 yıl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Ancak yaş grubuna göre değerlendirildiğinde 10 yaş üzeri olgularda MEFV mutasyonu görülme oranı yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). 10 yaş üzeri olgularda E148Q, M694V, M694I ve V726A mutasyonları görülme oranı yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). M680I (G/C) mutasyonu görülme oranı 10 yaş üzeri olgularda yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). P369S mutasyonu görülme oranı ise diğer mutasyonlardan farklı olarak 10 yaş altı olgularda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi

($p>0,05$). Şekil 13 ve Tablo 20'de MEFV mutasyonu olan olguların dağılımları görülmektedir.



Şekil 13. MEFV mutasyonu olan olguların dağılımları

Tablo 20. MEFV mutasyonu olan olguların dağılımları

Genotip	N	(%)
Mutasyon (-)	58	72,5
Tek heterozigot mutasyonlu	14	17,5
E148Q/-	6	7,5
M694V/-	4	5
M680I (G/C)/-	2	2,5
V726A/-	2	2,5
Çift heterozigot mutasyonlu	5	6,3
E148Q/P369S	3	3,8
E148Q/M694V	1	1,3
E148Q/M694I	1	1,3
Tek homozigot mutasyonlu	3	3,8
E148Q/E148Q	2	2,5
M694V/M694V	1	1,3

MEFV mutasyonu sistem tutulumları açısından değerlendirildi. MEFV mutasyonu olan olgularda GİS ve böbrek tutulumu daha yüksek saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). MEFV mutasyonu olan olgularda eklem tutulumu daha az oranda saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sistem tutulumlarıyla E148Q, M694V, P369S, M680I (G/C), V726A ve M694I mutasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MEFV mutasyonu erkeklerde daha yüksek orandaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastaneye döküntü, eklem ağrısı/eklem şişliği ve karın ağrısı şikayetlerinin tamamı ile başvuran olgularda MEFV mutasyon varlığı sadece döküntü şikayeti ile başvuran olgulara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Hastaların tedavide steroid alıp almamasına göre değerlendirildi. Steroid tedavisi böbrek tutulumu olan, MEFV mutasyonu olan ve M694V mutasyonu olan olgularda yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ayrıca steroid tedavisi lökositozu olan, GiS tutulumu olan ve erkek olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu ($p<0,05$). Steroid tedavisiyle klinik özellikler arasındaki ilişki Tablo 21’de görülmektedir.

Tablo 21. Olguların steroid tedavisiyle klinik özellikler arasındaki ilişkisi

	Steroid tedavisi almayan N=46 (%)	Steroid tedavisi alan N=34 (%)	p değeri
Yaş			
Yıl (Ortalama±SD)	8,46±3,18	9,35±3,52	$p>0,05$
<10 yaş	37 (%80)	23 (%68)	$p>0,05$
>10 yaş	9 (%20)	11 (%32)	
Cinsiyet			
Erkek	19 (%41)	23 (%68)	$p<0,05$
Kız	27 (%59)	11 (%32)	
Mevsim			
Kış-İlkbahar	17 (%37)	12 (%35)	$p>0,05$
Yaz-Sonbahar	29 (%63)	22 (%65)	
Cilt tutulumu	58 (%100)	22 (%100)	$p>0,05$
Eklem tutulumu	37 (%80)	27 (%79)	$p>0,05$
GiS tutulumu	29 (%63)	30 (%88)	$p<0,05$
Şiddetli karın ağrısı	10 (%22)	18 (%53)	$p<0,05$
Böbrek tutulumu	12 (%26)	16 (%47)	$p>0,05$
Böbrek biyopsisi	0 (%0)	3 (%9)	$p<0,05$
Rölap gelişimi	0 (%0)	5 (%15)	$p<0,05$
MEFV mutasyonu (+)	10 (%22)	12 (%35)	$p>0,05$
M694V mutasyonu (+)	2 (%4)	4 (%12)	$p>0,05$
E148Q mutasyonu (+)	6 (%13)	7 (%21)	$p>0,05$
Lökositoz	22 (%48)	25 (%74)	$p<0,05$
Trombositoz	27 (%59)	24 (%71)	$p>0,05$

Kış ve ilkbahar aylarında başvuran olgularda MEFV mutasyonu varlığı yaz ve sonbahar aylarında başvuran olgulara göre daha yüksek oranda saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Şiddetli karın ağrısı olan olgularda MEFV mutasyonu varlığı ve böbrek tutulum oranları daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tablo 22’de MEFV mutasyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi görülmektedir.

Tablo 22. MEFV mutasyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi

	MEFV mutasyonu (-) N=58 (%)	MEFV mutasyonu (+) N=22 (%)	p değeri
Yaş			
Yıl (Ortalama±SD)	8,45±3,11	9,86±3,75	$p>0,05$
<10 yaş	48 (%83)	12 (%55)	$p<0,05$
>10 yaş	10 (%17)	10 (%45)	
Cinsiyet			
Erkek	27 (%47)	15 (%68)	$p>0,05$
Kız	31 (%53)	7 (%32)	
Mevsim			
Kış-İlkbahar	20 (%34)	9 (%41)	$p>0,05$
Yaz-Sonbahar	38 (%66)	13 (%59)	
Cilt tutulumu	58 (%100)	22 (%100)	$p>0,05$
Eklem tutulumu	50 (%86)	14 (%64)	$p<0,05$
GİS tutulumu	40 (%69)	19 (%86)	$p>0,05$
Şiddetli karın ağrısı	16 (%28)	12 (%56)	$p<0,05$
Cerrahi konsültasyon	3 (%5)	6 (%27)	$p>0,05$
Böbrek tutulumu	20 (%34)	8 (%36)	$p>0,05$
Böbrek biyopsisi	2 (%3)	1 (%5)	$p>0,05$
SSS tutulumu	0 (%0)	1 (%5)	$p>0,05$
Lökositoz	32 (%55)	15 (%68)	$p>0,05$
Trombositoz	36 (%62)	15 (%68)	$p>0,05$
Rölaps gelişimi	4 (%7)	1 (%5)	$p>0,05$

Cerrahi konsültasyon istenen olgularda MEFV mutasyonu varlığı daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). 10 yaş üzeri olgularda kış, ilkbahar mevsimlerinde başvuru, MEFV mutasyonu, böbrek tutulumu ve cerrahi konsültasyon istenmesi daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

4. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası, başlıca nontromositopenik purpurayla giden cilt tutulumu, periartiküler ödem, artrit ve artralji şeklinde eklem tutulumu, karın ağrısından invajinasyona kadar gidebilen gastrointestinal tutulum ve böbrek tutulumu ile karakterize bir küçük damar vaskülitidir (16). HSP 19. yüzyılın başında tanımlanmış olmasına rağmen henüz etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Erişkinlere göre çocuklarda çok daha sık görülmektedir. Genellikle 5-15 yaşları arasında ortaya çıktığı ve erkek çocuklarda daha çok görüldüğü ve erkek/kız oranının 1,2-1,8 /1 arasında değiştiği bildirilmektedir (16-22, 31). Tayvan'dan Yang ve ark. (79) 2759 HSP'li çocuğu içeren çalışmalarında erkek/kız oranını 1,11 olarak bulduklarını bildirmişlerdir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bir çalışmada HSP'li hastaların yaş ortalaması 7,8±2,8 yıl olarak, erkek/kız oranı 1,2 olarak, başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 7,2±2,5 yıl olarak ve erkek/kız oranı 1,1 olarak, 168 olguluk diğer bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 8,8±3,1 yıl ve erkek/kız oranı 1,5 olarak bildirmişlerdir (7, 99, 100). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 8,84 ± 3,33 yıl tespit edildi. Cinsiyete göre 38'i kız (%47,5), 42'si erkek (%52,5) olarak ve erkek/kız oranı 1,1 olarak tespit edildi. HSP'nin sık görüldüğü 10 yaş altı ve daha az görüldüğü 10 yaş üstüne göre değerlendirildi. 10 yaş altı olan 60 hasta (%75), 10 yaş üstü olan 20 hasta (%25) olduğu tespit edildi. 10 yaşın altında olan 60 hastanın 31'i (%52) kız, 29'u (%48) erkekti. Yaşları 10 ve üzerinde olan 20 hastanın 7'si (%35) kız, 13'ü (%65) erkekti. Hastalarda cinsiyete göre yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

Hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği ve en çok sonbahar, kış, ilkbahar mevsimlerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (19). Çin'li çocukların %97,7'sini oluşturduğu retrospektif bir çalışmada sonbahar ve kış aylarında hastalığın daha çok ortaya çıkmış olduğu bildirilmiştir (37). İspanya'dan Garcia ve ark. (101) çalışmasında mevsim dağılımı %40 ilkbahar, %29 kış, %22 sonbahar, %10 yaz olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmaların birinde mevsim dağılımı %17,7 ilkbahar, %37,7 kış, %31,1 sonbahar, %13,3 yaz olarak bildirilirken diğer bir çalışmada mevsim dağılımı %42 sonbahar, %27 ilkbahar, %17 kış ve %14 yaz

mevsimi olarak bildirilmiştir (102, 103). Çalışmamızda hastalığın daha çok sonbahar ve kış mevsiminde ortaya çıktığı görüldü.

Henoch-Schönlein purpurasının tetikleyicileri hala tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda en çok üst solunum yolu enfeksiyonu ve A grubu beta hemolitik streptokoklar suçlanmıştır. Olguların yaklaşık %50'sinde önceden geçirilmiş bir enfeksiyon hastalığı öyküsü mevcuttur (31, 32). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ÜSYE öyküsü %32-50 arasında değiştiğini bildirmişler (102, 103). İtalya'da yapılan bir çalışmada 98 HSP'li çocuktan oluşan seride olguların %16'sında boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok saptanmıştır (104). 150 hastadan oluşan bir çalışmada ise hastanın 103'ünde tetikleyici ajan saptanmış ve bunlardan 63'ünde solunum yolu enfeksiyonu (%42), 7'sinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu, 6'sında diğer enfeksiyonlar, 3 hastada ise aşılama ve böcek ısırığı olduğu belirtilmiştir (31). Çalışmamızda HSP tanısından önce ÜSYE geçirme öyküsü 35 hastada (%43,8) saptanırken, 42 (%53) hasta da ise risk faktörü olabilecek enfeksiyon ya da diğer faktörlerin öyküsüne rastlanmadı. Akut gastroenterit enfeksiyonu geçirme öyküsü 3 hastada (%3,8) saptandı. Aşı ve böcek ısırması gibi tetikleyici faktörlerden literatürde bahsedilmesine karşın, çalışma hastalarımızda böyle bir öykü veya bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki 38 olguda (%48) HSP tanısından önce enfeksiyon bulgularının olması patogeneizde enfeksiyonların rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Henoch-Schönlein purpurasın (HSP)'da alt ekstremitelerde yoğunlaşan ve küçük peteşilerden geniş ekimozlara kadar değişebilen purpurik döküntü karakteristik olduğundan, genellikle tanı koydurucudur. Türkiye'de 254 HSP'li hasta ile yapılan bir çalışmada palpabl purpura %100, eklem tutulumu %66, gastrointestinal tutulumu %56, böbrek tutulumu %30 olarak bildirilmiştir (105). Başka bir çalışmada 220 HSP'li çocuk incelenmiş ve palpabl purpura %100, eklem tutulumu %70, gastrointestinal tutulum %75, böbrek tutulumu %46,8 olarak bulunmuştur (11). 21 yıl takip ettikleri 142 HSP'linin olduğu başka bir çalışmada palpabl purpura, % 100, eklem tutulumu %69, karın ağrısı %62, ciddi karın ağrısı %32, GIS kanaması %10, orşit %9, böbrek tutulumu %49, cerebral vaskülit %0,7 olarak bildirilmiştir (106). Çalışmamızda palpabl purpura şeklinde cilt tutulumu (%100) tüm olgularda, gastrointestinal tutulum 59 olguda (%73), eklem tutulumu 64

olguda (%80), böbrek tutulumu 28 olguda (%35) tespit edilmiştir. Cilt, eklem ve GİS tutulumu 46 olguda (%57,5), cilt, GİS ve böbrek tutulumu 21 olguda (%26), cilt, eklem ve böbrek tutulumu 21 olguda, (%26) cilt, GİS, eklem ve böbrek tutulumu 15 olguda (%18,7) tespit edildi. Çalışmamızda olduğu gibi, literatürdeki çeşitli yayınlarda nontrombositopenik palpabl purpuranın olguların hepsinde görülen tek bulgu olduğu ve eklem tutulumu en sık rastlanan ikinci bulgu olarak bildirilmektedir (49, 62, 107). Bu bulgular HSP'li hastaların tamamında cilt tutulumu olduğunu ya da cilt tutulumu olmayan bazı hastaların tanı alamadığını düşündürmektedir.

Henoch-Schönlein purpurasın (HSP)'da GİS tutulumu %51 ile %75 arasında bildirilmektedir (11, 35, 105, 106). Çalışmamızdaki olgularda da benzer şekilde GİS tutulumu görüldü.

Böbrek tutulumu HSP'nin en ciddi prognostik özelliğini oluşturmaktadır (103). HSP'li olgularda %15-62 arasında değişen böbrek tutulumu bildirilmektedir (35, 58, 100, 108-110). Renal tutulumun hastalığın ilk dört haftasında en sık ortaya çıktığı bildirilmektedir (27). Hastanın 7 yaşından büyük olması, purpurik döküntülerin bir ayın üzerinde devam etmesi ve ciddi GİS ataklarının gelişmesi nefrit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (62). HSP nefriti genellikle kendiliğinden düzelen mikroskopik hematüri ve/veya hafif proteinüri şeklinde görülür. Eğer başlangıçta masif proteinüri ve nefrotik veya nefritik sendrom bulguları varsa, oldukça hızlı bir seyir gösterebilir. Ancak yapılan çalışmalarda HSP'ye bağlı son dönem böbrek yetmezliği sıklığı %0-3 arasında bildirilmektedir (58, 74). Yapılan bir çalışmada 261 HSP'li çocuk incelenmiş böbrek tutulum oranını %20,3 olarak bildirilmiştir (111). Calvino ve ark. (107) böbrek tutulum oranını %53,8 olarak bulmuşlardır. Ülkemizdeki bir çalışmada böbrek tutulumunun %31 olguda gözlemlendiği bildirilmiştir (112). Brezilya'daki başka bir çalışmada böbrek tutulum oranının %49 olduğu tespit edilmiştir (106). Çalışmamızda böbrek tutulumu 28 hastada (%35) gözlemlendi ve bu oran literatürle uyumlu olarak bulundu.

Renal tutulum ve diğer sistem tutulumlarına hasta yaşının etkisini değerlendiren yakın zamanlı çalışmalar yayınlanmıştır. 68 HSP'li hastanın sistem tutulumları üzerine yaş dağılımının etkisinin incelendiği bir çalışmada nefrit gelişen hastaların %19'unun 5 yaştan küçük, %67'sinin 10 yaşından büyük olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nefrit gelişiminin yaş bağımlı olduğu ve yaşı büyük olan

çocuklarda görülme sıklığının arttığı vurgulanmıştır (113). Çalışmamızda 10 yaşından büyük olan çocuklarda renal tutulumun daha sık görüldüğü saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). HSP’de böbrek tutumu olanlar, çeşitli çalışmalarda cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır. Almeida ve ark. (106) yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların %50’inin erkek olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada böbrek tutulumu görülen hastaların 9’u kız (%32,1), 19’u (%67,9) erkek olarak ve böbrek tutulumu görülen grupta erkek/kız oranı 2,1 olarak tespit edilmiş (103). Çalışmamızda böbrek tutulumu olan 28 hastanın 14’ü kız (%50), 14’ü erkek (%50) olarak tespit edildi. Böbrek tutulumunda cinsiyet oranları Almeida ve ark. (106) çalışmasıyla uyumlu bulundu. Çalışmamızda böbrek tutulumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Henoch-Schönlein purpuralı olgularda en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan iyileşebildiğinden tedavi yolunu seçmede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır. Tedaviyi belirlemede böbrek biyopsisi yardımcı olmaktadır (114). Türkiye’deki çalışmalarda böbrek tutulumu olan hastalara böbrek biyopsi yapılma oranları %6-40 arasında değişmektedir (100, 103, 105, 115). Sırbistan’da yapılan bir çalışmada 25 böbrek tutulumu olan HSP’li olgudan 6 olguya (%12) böbrek biyopsisi yapılmıştır (116). İspanya’da yapılan başka bir çalışmada 153 böbrek tutulumu olan HSP’li olgudan 39 olguya (%25) böbrek biyopsisi yapılmıştır (117). Çalışmamızda böbrek tutulumu olan 28 olgudan ağır nefropatili olan 3 olguya (%11) böbrek biyopsisi yapıldı. Bu hastaların renal biyopsilerinde histopatoloji ISKDC’nin sınıflamasına göre Class II ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çalışmamızda böbrek biyopsi yapılma oranları literatürle uyumlu bulundu.

Henoch-Schönlein purpurasında en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur. Bu nedenle HSP’li hastalarda böbrek tutulumuna etkili faktörler araştırılmıştır. Ciddi abdominal semptomların böbrek tutulumu için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (27). Rigante ve ark. (118) ise nefritin sadece persistan purpura ile ilişkili olduğunu, karın ağrısı ile ilişkisinin bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Ciddi karın ağrısı ise böbrek tutulumu olan hastalarla yakın ilişkili bulunmuş, ciddi GİS bulgularının böbrek tutulumu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (62). Ülkemizdeki çalışmada 76 böbrek tutulumu olan hastanın %64,5 inde GİS tutulumu tespit etmişlerdir (105). Çalışmamızda böbrek tutulumu olmayan 52 hastanın

14'ünde (%27) GİS tutulumu gözlenmezken 38'inde (%63) GİS tutulumu gözlendi. Böbrek tutulumu olan 28 hastanın 7'sinde (%25) GİS tutulumu gözlenmezken, 21'inde (%75) GİS tutulumu gözlendi. Çalışmamızda böbrek tutulumu ile GİS tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak şiddetli karın ağrısı şeklinde GİS tutulumu olan olgularda böbrek tutulumu yüksek saptandı ve istatikselsel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Çalışmamızda böbrek tutulumu kış ve ilkbahar aylarında başvuran olgularda yaz ve sonbahar aylarında başvuran olgulara göre daha yüksek bulundu.

Yapılan bazı çalışmalarda eklem tutulumu ile böbrek tutulumunun birlikteliği değerlendirilmiştir. Almeida ve ark. (106) yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların %66'ında eklem tutulumu tespit etmiş böbrek tutulumu olmayan hastaların %72'sinde eklem tutulumu tespit etmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 168 eklem tutulumu olan hastanın 42'sinde (%25) böbrek tutulumu tespit edilirken, 86 eklem tutulumu olmayan hastanın 34'ünde (%40) böbrek tutulumu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda eklem tutulumu olan hastalarda böbrek tutulum oranları düşük bulunmuş ancak istatikselsel olarak anlamlı bulunmamış (105). Shin ve ark. (119) yaptıkları çalışma ise artrit prevalansı, böbrek tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda eklem tutulumu olan 64 hastanın 21'inde (%33) böbrek tutulumu saptanırken, eklem tutulumu olmayan 16 hastanın 7'sinde (%44) böbrek tutulumu saptandı. Diğer bir ifade ile eklem tutulumu olanlarda böbrek tutulumu düşük saptanmasına rağmen bu istatikselsel olarak anlamlı değildi. Yapılan çalışmalarda gösteriyor ki eklem tutulumu olan hastalarda böbrek tutulum oranları daha düşüktür.

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) tanısında laboratuvar testleri yardımcı olarak kullanılır. Biyopsi dışındaki testler kesin tanı koydurucu değildir. Olguların % 59'unda lökositoz olması ve %48'inde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olması tetikleyici faktör olarak enfeksiyonların etkisini gösterebilmektedir (31, 49, 52). Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda en sık cerrahi komplikasyon olarak invajinasyon %0,7-13,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (35). Ülkemizde HSP'li hastalar ile yapılan bazı çalışmalarda invajinasyon oranı %2,6-9,2 arasında görüldüğü bildirilmiştir (120-122). İnvajinasyonu Trapani ve ark. (31) %0,6 oranında

ve Lanzkowsky ve ark. (25) %2-3 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda 2 olguda (%2,5) invajinasyon görüldü ve bu literatürle uyumluydu.

Henoch-Schönlein purpurasında renal tutulumla ilişkisiz olarak hipertansiyon, hafif düzeyden hipertansif ensefalopatiye kadar geniş bir tabloda karşımıza çıkabilmektedir (123). Çalışma grubumuzdaki hiçbir hastada kan basıncı yüksekliği saptanmamıştır.

Henoch-Schönlein purpurasında hastalar genellikle destek tedavisi ile düzelirler. Olgularımız 46'sı (%57,5) yatak istirahati, hidrasyon ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlardan yarar görmüşlerdi. Ayrıca gereken olgularda kortikosteroid tedavisi de eklenmiştir. Sadece nefrotik sendrom tablosu gelişen ve biyopsi yapılan olgularımızın tedavisinde kısa süreli siklofosfamid verilmiştir.

Henoch-Schönlein purpurası sıklığı genel popülasyonda %0,05-0,8 arasında görülmektedir. AAA'lı hastalarda HSP sıklığı normal popülasyona göre oldukça yüksek ve %2,6-10 arasında bildirilmektedir (6, 9, 10, 92, 124, 125). AAA hastalığı Türk çocuklarında %0,09 oranında bildirilmiştir (86). HSP'lilerde AAA hastalığı Kasapçopur ve ark. (11) yapmış olduğu çalışmada %3,6 olarak ve Peru ve ark. (105) yapmış olduğu çalışmada %1,18 olarak bildirmişler. Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere AAA ve HSP birlikte görülebilen iki hastalıktır. Bu nedenle HSP saptanan her çocukta ve ailesinde AAA varlığı da mutlaka sorgulanmalıdır. Böylelikle AAA hastalığının erken tanımlanması ve dolayısıyla da tedavisine erken başlanarak en önemli komplikasyonu olan amiloidozun önlenmesi açısından yararlı olacaktır. Bütün bu gözlemler araştırmacıları HSP'lilerde MEFV mutasyon sıklığını ve klinik önemini araştırmaya yol açmıştır. HSP'lilerde MEFV mutasyonu daha önceden az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir.

Yılmaz ve ark. (126) sağlıklı Türk toplumunda ve AAA hastalarında MEFV mutasyon taşıyıcılığını araştırmışlardır. AAA'lılarda MEFV mutasyonu %67,6 ve dağılımı M694V %51,5, M680I %9,2, 148Q %3,5, V726A %2,8 ve M694I %0,4 olarak, sağlıklı Türk toplumunda ise MEFV mutasyonu %20 ve dağılımı M694V %3, M680I %5, 148Q %12, V726A %2 ve M694I %0 olarak saptamışlar. Bu çalışmada E148Q mutasyonu AAA'lılarda %3,5 iken, sağlıklı Türk toplumunda %12 olduğu görülmektedir (126). Homozigot E148Q tespit edilen hastalarda AAA'nın klinik özellikleri görülmemektedir. Bu yüzden bu mutasyonun hastalığa neden olduğu hala

tartışmalıdır (127). Ancak He ve ark. (4) yaptığı çalışmada E148Q mutasyonunu HSP'lilerde %30,1 ve kontrol grubunda %13,5 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda E148Q, M694V, P369S, M680I (G/C), V726A ve M694I mutasyonları saptandı. Bu mutasyonlar literatürle benzerlik gösteriyordu.

Gershoni-Baruch ve ark. (6) 52 HSP'li çocuklarda en sık görülen altı mutasyonu taramışlar ve 9 hastada (%17,3) heterozigot, 3 hastada (%5,7) homozigot ve 2 hastada (%3,84) birleşik heterozigot saptamışlar. Diğer bir ifade ile MEFV mutasyon sıklığı İsrail toplumunda %1-2 tespit edilirken HSP'lilerde %27 olarak tespit edilmiştir. İsrail'deki bu çalışmada MEFV mutasyonlu hastalar ile olmayanlar arasında yaş ortalaması ve klinik bulgular arasında farklılık bulunmamıştır (6).

Özçakar ve ark. (7) 80 HSP'li çocuk ile yapmış olduğu çalışmada 27 olguda (%34) MEFV mutasyonu saptamışlar. Olguların 16'sında M694V, 5'inde M680I, 3'ünde V726A ve 3'ünde E148Q saptamışlar. Bu çalışmaya göre MEFV mutasyonlu olguların yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur. Ayrıca MEFV mutasyonlu olgularda ödem ve artrit daha sık tespit edilmiştir (7).

Bayram ve ark. (99) 107 HSP'li çocuk ile yapmış olduğu çalışmada 47 olguda (%43,9) MEFV mutasyonlarından birinin olduğunu tespit etmişler. 8 olguda (%7,5) tek homozigot mutasyon, 33 olguda (%30,8) tek heterozigot mutasyon ve 6 olguda (%5,6) çift birleşik heterozigot mutasyon tespit etmişlerdir. M694V mutasyonunu %24 olarak tespit edilmiş. İzlemede hastaların %14'üne AAA hastalığı tanısı konulmuş ve MEFV mutasyonlu olgularda eklem, GİS ve böbrek tutulumu daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada MEFV mutasyonlu olgularla MEFV mutasyonu olmayan olgular arasında klinik, laboratuvar ve demografik özellik farkı izlenmemiştir (99).

Çalışmamızda 80 hastanın 22'sinde (%27,5) MEFV mutasyonlarından en az biri saptandı. MEFV mutasyon sıklığı Yılmaz ve ark. (126) yapmış olduğu çalışmada sağlıklı Türk toplumunda %20, Özçakar ve ark. (7) çalışmasında %34, Bayram ve ark. (99) çalışmasında %44, Gershoni-Baruch ve ark. (6)'nın çalışmasında %27 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MEFV mutasyon sıklığı sağlıklı Türk toplumundan daha yüksek, Bayram ve ark. (99) ve Özçakar ve ark. (7) çalışmalarından daha düşük, Gershoni-Baruch ve ark. (6) çalışması ile uyumlu olarak

gelmiştir. MEFV mutasyon sıklığındaki bu farklılık muhtemelen bölgesel farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda M694V ve E148Q mutasyonları sırasıyla %7,5 ve %16,3 oranlarında saptandı. M694V ve E148Q mutasyonları sıklığı sırasıyla Yılmaz ve ark. (126) sağlıklı Türk toplumundaki çalışmasında %3 ve %12 olarak, Özçakar ve ark. (7) çalışmasında %20 ve %3,8 olarak, Bayram ve ark. (99) çalışmasında %24 ve %9,3 olarak, Gershoni-Baruch ve ark. (6) çalışmasında %7,6 ve %11,5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda M694V ve E148Q mutasyon oranları sağlıklı Türk toplumundan daha yüksek, Gershoni-Baruch ve ark. (6) çalışması ile benzer olarak geldi. Ancak M694V mutasyon sıklığı Bayram ve ark. (99) ve Özçakar ve ark. (7) çalışmalarından daha düşüktü. E148Q mutasyon sıklığı ise Bayram ve ark. (99) ve Özçakar ve ark. (7) çalışmalarından daha yüksekti. Bu farklılık bu farklılık muhtemelen bölgesel farklılıktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca Türkiye’de yapılan çalışmalarda HSP’lilerde AAA varlığı %1,2 ve 3,6 olarak bildirilmiş (11, 105) ancak Bayram ve ark. (99) yapmış olduğu çalışmada HSP’lilerde AAA varlığı %14 oranında bildirilmiştir. Bayram ve ark.(99) yapmış olduğu çalışmada M694V’deki yükseklik AAA varlığının Türkiye’deki diğer iki çalışmaya göre yüksek olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda ise AAA varlığı %1,25 oranında sadece bir hastada gözlemlendi. AAA olan hastanın MEFV mutasyonu M694V homozigot olarak geldi. Çalışmamızda HSP’lilerde AAA varlığı Peru ve ark. (105) ve Kasapçopur ve ark. (11) çalışmaları ile uyumlu bulundu ve normal topluma göre oldukça yüksekti.

Çalışmamızda MEFV mutasyonlu olgularla ile olmayan olguların yaş ortalaması ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu Özçakar ve ark. (7) çalışması ile uyumlu değildi ancak Gershoni-Baruch ve ark. (6) ile Bayram ve ark. (99) çalışmaları ile uyumluydu. Çalışmamız yaş grubuna göre değerlendirildiğinde 10 yaş üzeri olgularda MEFV mutasyonu görülme oranı daha yüksek saptandı. Yine çalışmamızda 10 yaş üzere olgularda renal tutulum ve ağır nefropati gelişip böbrek biyopsi yapılma oranları daha yüksek saptandı. Bu bize 10 yaş üzerindeki HSP’lilerin prognozunun daha kötü seyrettiğini gösterebilir.

Çalışmamızda MEFV mutasyonlarından herhangi bir özel mutasyonla HSP’deki sistem tutulumları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda MEFV mutasyonu olan olgularda GIS ve böbrek tutulumu biraz daha yüksek olarak

belirlendi ve bu istatikselsel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda GIS ve böbrek tutulumu literatürle benzerlik gösteriyordu. Ancak yapılan çalışmaların aksine alışmamızda MEFV mutasyonu olan olgularda eklem tutulumu daha az oranda saptandı. Yine alışmamızda eklem tutulumu 10 yaş üzere olgularada istatikselsel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptandı. Yukarıda belirtildiği ve bazı çalışmaların da bunu destekliidiği gibi çalışmamız da eklem tutulumu olan olgularda böbrek tutulum oranları istatikselsel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptandı. Bu bize eklem tutulumu olan HSP'lilerin prognozunun daha iyi seyrettiğini gösterebilir.

Çalışmamızda şiddetli karın ağrısı olan olgularda MEFV mutasyon varlığı ve böbrek tutulumu oranları yüksekti. HSP'li olgularda şiddetli karın ağrısı olması prognozunun daha kötü seyrettiğini gösterebilir. Ayrıca alışmamızdaki kış ve ilkbahar mevsimlerinde başvuran olguların böbrek tutulum oranları ve MEFV mutasyon varlığı daha yüksek saptandı. Kış ve ilkbahar mevsimlerinde başvuru prognozunun daha kötü seyrettiğini gösterebilir.

Henoch-Schönlein purpurası iyi huylu bir hastalık olmasına rağmen olguların aileleri değerlendirildiğinde 74 ailenin (%92,5) malign hastalık açısından korkuları olduğu saptandı. Hasta yakınlarına bilgilendirme yapılırken HSP'nin iyi huylu bir hastalık olduğunun vurgulanması gerekir.

Henoch-Schönlein purpurasının çoğunlukla geçirilen bir enfeksiyonun tetiği çektiğini, sonbahar mevsiminde sık görülebileceğini, özellikle cilt ve eklem tutulumu başta olmak üzere tüm sistemleri tutabileceği, kısa dönemde prognozunun iyi olduğu ve çoğunluğunun sekelsiz iyileşebildiği görülmüştür.

Çalışmamızda HSP'li olguların başlangıç yaşının 10 yaş üzeri olması, kış veya ilkbahar mevsimlerinde başvurması, takibinde şiddetli karın ağrısı olması, eklem tutulumunun olmaması böbrek tutulumu açısından kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmiştir. MEFV mutasyonları ile HSP'li olgular arasında organ tutulumu açısından direk bir ilişki olmasa bile özellikle AAA'lı hastaların erken tanısı için HSP'lilerden MEFV mutasyonları gönderilebilir. Diğer bir ifade ile 10 yaş üzeri olan, kış veya ilkbahar mevsimlerinde başvuran, takibinde şiddetli karın ağrısı olan, renal tutulumu olan ve eklem tutulumu olmayan hastalardan izlem ve prognoz açısından sık gözlenen MEFV mutasyonlarına bakılabilir.

Sonuç olarak, HSP'li hastalarda AAA'nın sık görülmesi nedeniyle yeni değerlendirilen her HSP'lide AAA ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve öyküde sorgulanmalıdır. Hem HSP'deki organ tutulumunu göstermesinden hem de AAA'nın erken tanısına olanak sağlamasından dolayı ayrıntılı anamnez ve klinik değerlendirme yapılan HSP hastalarında MEFV genine bakılabilir. Bu yaklaşım bize AAA'nın erken tanı almasına ve tedavisine erken başlanmasına dolayısıyla en önemli komplikasyonu olan amiloidozun önlenmesine yarar sağlayacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202.
2. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 618-622.
3. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1083-1094.
4. He X, Lu H, Kang S, Luan J, Liu Z, Yin W, et al. MEFV E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2077-2082.
5. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29: 803-808.
6. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 658-661.
7. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Uguten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2008; 35: 2427-2429.
8. Akl K. Childhood Henoch Schonlein purpura in Middle East countries. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 151-158.
9. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioglu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 177-182.
10. Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 105-112.

11. Kasapçopur ÖM, Çalışkan S, Sever L, Özdoğan H, Arisoy N. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis* 1999; 318: 1285. .
12. Bekar Ü. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Renal Amiloidoz Varlığının Saptanmasında Renkli Dupleks Doppler Ultrasonografinin Yerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2009.
13. Beşbaş N, Özaltın F. Sistemik vaskülit. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 703–25.
14. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
15. Henoch EH. Verhandlungen arztlicher gesellschaften. *Berliner Clin Wochenschr* 1868; 5: 517–530.
16. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; 569-579.
17. Nielsen HE. Epidemiology of Schonlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 125-131.
18. Athreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1239-1261.
19. Stacy P. Ardoin and Edward Fels. Rheumatic Diseases of childhood. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th eds, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 867-871.
20. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis In *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia : WB Saunders Company, 1995; 365-422.
21. 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: 833-854.

22. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-864.
23. Bagga A, Kabra SK, Srivastava RN, Bhuyan UN. Henoch-Schonlein syndrome in northern Indian children. *Indian Pediatr* 1991; 28: 1153-1157.
24. Balmelli C, Laux-End R, Di Rocco D, Carvajal-Busslinger MI, Bianchetti MG. Schoenlein-Henoch purpura: course in 139 children. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 293-298.
25. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatr Rev* 1992; 13: 130-137.
26. Asano T, Nachi T, Maruyama K, Morita T, Murakami M, Yamamoto M. Changes in the duration of the urinary abnormality of purpura nephritis over the past 5 years. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 236-238.
27. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-1759.
28. Ece A, Gürkan F, Haspolat K, Katar S. Henoch-Schönlein Purpuralı çocuklarda renal ve gastrointestinal tutulumla ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 36-42.
29. Tambay E. Henoch-Schönlein Purpurası Tanısında Direkt İmmunfloresan İncelemenin Yeri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Bölümü, 2009.*
30. Dawod ST, Akl KF. Henoch-Schoenlein syndrome in Qatar: the effects of steroid therapy and paucity of renal involvement. *Ann Trop Paediatr* 1990; 10: 279-284.
31. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 143-153.

32. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Sawalha D, Daoud A. The clinical spectrum of Henoch-Schonlein purpura in infants and young children. *Eur J Pediatr* 1995;154: 969-972.
33. Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kallen R. Henoch-Schonlein purpura: a diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract* 1996; 43: 495-498.
34. Barnhill RL, Nousari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular Diseases. In: Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Elder DE. (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 10 th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishing, 2007: 164-166.
35. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2011-2019.
36. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schonlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 179-184.
37. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 352-357.
38. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 426-429.
39. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 35-40.
40. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas AM. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 456-460.
41. Yang YH, Lai HJ, Huang CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Sera from children with active Henoch-Schonlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1511-1513.
42. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001; 28: 2269-2273.

43. Avşargil DE. Sistemik Vaskülitler. Klinik Romatoloji. Deniz Kitabevi, 1999; 3: 371-381.
44. Edekmann CM, Bernstein J, Meadow SR, Spitter A, Travis LB. Schönlein-Henoch Syndrome. Pediatric Kidney Disease. 2nd Edition, Little, Brown and Company, 1992: 1525-1533.
45. Onat T. Henoch-Schönlein Vaskülit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt II. Eksen Yayınları, 1996; 987-989.
46. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. Adv Nephrol Necker Hosp 1976; 6: 183-228.
47. Arslan Ş, Saatçi U. Henoch-Schönlein purpurası. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 2: 165-174.
48. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schonlein purpura: a review. Am Fam Physician 1998; 58: 405-408, 411.
49. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 395-409.
50. Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 422-427.
51. Özçakar Ö, Fitöz S, Yalçinkaya F. Henoch Schönlein purpura. Klinik Gelişim Dergisi 2006; 19: 52-55.
52. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Ed. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 492-496.
53. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackelford GD. Henoch-Schonlein syndrome in children: gastrointestinal manifestations. AJR Am J Roentgenol 1981; 136: 1081-1085.
54. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schonlein purpura. Cleve Clin J Med 2002; 69: 87-89.

55. Cheung KM, Mok F, Lam P, Chan KH. Pancreatitis associated with Henoch-Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 311-313.
56. Galla, J.H, Kohaut, E.C, Alexander R, Mestecky J. Racial difference in the prevalence of IgA-associated nephropathies. *Lancet* 1984;2: 522.
57. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 1992; 339: 280-282.
58. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schonlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 113-115.
59. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-2283.
60. Haycock GB. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. *Oxford textbook of nephrology* 1998; 2: 585-612.
61. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raquum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A, et al. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 26-30.
62. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. 2002; *Eur J Pediatr* 161: 196-201.
63. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schonlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241-258.
64. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 64-70.
65. Habib R, Niaudet R, Levy M. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1994: 427-523.

66. Algoet C, Proesmans W. Renal biopsy 2-9 years after Henoch Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 471-473.
67. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 153-160.
68. Chaussain M, de Boissiev D, Kalifa G. Impairment of long diffusion capacity in Schönlein purpura. *Arch Dermatol* 1988; 124: 639.
69. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatrics* 1992; 89: 1177-1181.
70. Tizard EJ. Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 1999; 80: 380-383.
71. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 3: 122-129.
72. Lefrere JJ, Courouce AM, Soulier JP, Cordier MP, Guesne Girault MC, Polonovski C, Bensman A. Henoch-Schonlein purpura and human parvovirus infection. *Pediatrics* 1986; 78: 183-184.
73. Parlaz N. Henoch Schönlein Purpurasında Artan Oksidatif Stresin Eritrosit Deformabilitesine ve Agregasyonuna etkisi. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
74. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121.
75. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC and et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteriaa for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941.
76. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-728.

77. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 547-575.
78. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatrics* 1987; 79: 1018-1021.
79. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 186-190.
80. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 666-670.
81. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 916-920.
82. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 449-454.
83. Örün E, Yalçinkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Atesi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- α , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi, AÜTF Mecmuası: 2002; 55: 123-128.
84. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med* 1958; 102: 50-71.
85. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
86. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-859.
87. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 636-641.
88. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90: 797-807.
89. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.

90. Anıl H. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Oksidatif Stres Gen Poliforfizmlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2009.
91. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 9-17.
92. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 1-11.
93. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-664.
94. Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailevi Akdeniz Ateşi. Klinik Gelişim Dergisi 2006; 19: 68-73.
95. Gedalia A. Rheumatic Diseases of Childhood. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th eds. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 856-857.
96. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40: 1879-1885.
97. Simon A, Van Der Meer JWM, Drenth JPH. Ailesel Otoenflamatuvar Sendromlar, Kelley Romatoloji. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, (Ed). 7. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 1773-1788.
98. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-576.
99. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, Akyuz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. Acta Paediatr 2011; 100: 745-749.
100. Acar BÇ, Arıkan Y, Arıkan Fİ, Dallar Y. System involvement evaluation of 168 case which is observed with henoch schönlein vasculitis in childhood. Ege Tıp Dergisi 2010; 49: 7-12.

101. Lucas Garcia J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibanez MJ, Ortega Lopez PJ, Zamora Martin, I. Outcome of Henoch-Schonlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia* 2008; 28: 627-632.
102. Candemir M, Halis H, Polat A. Henoch-Schönlein purpuralı hastaların analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 7: 39-43.
103. İnanç F. Çocukluk Çağı Henoch Schönlein Purpurasında Böbrek tutulumu ve Prognoza Etkili Faktörler. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2010.
104. Sticca M, Barca S, Spallino L, Livio L, Longhi R. Schonlein-Henoch syndrome: clinical-epidemiological analysis of 98 cases. *Pediatr Med Chir* 1999; 21: 9-12.
105. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1087-1092.
106. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 259-266.
107. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279-290.
108. Mollica F, Li VS, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 140-144.
109. Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schonlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 816-823.
110. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 648-657.
111. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1427-1431.

112. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schonlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 59-65.
113. Hamdan JM, Barqawi MA. Henoch-Schonlein purpura in children. Influence of age on the incidence of nephritis and arthritis. *Saudi Med J* 2008; 29: 549-552.
114. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 643-650.
115. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schonlein nephritis: a nationwide study. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: 199-204.
116. Spasojevic-Dimitrijeva B, Kostic M, Peco-Antic A, Kruscic D, Cvetkovic M, Milosevski-Lomic G, Paripovic D. Henoch-Schonlein purpura outcome in children: a ten-year clinical study. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139: 174-178.
117. Vila Cots J, Gimenez Llort A, Camacho Diaz JA, Vila Santandreu A. Nephropathy in Schonlein-Henoch purpura: a retrospective study of the last 25 years. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 290-293.
118. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2005; 25: 45-48.
119. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
120. Anuk D, Baskın E, Melek E, Cengiz N, Sakallı H. Henoch-Schönlein Purpuralı 54 olgunun incelenmesi. 1. Uludağ Kış Kongresi Özet Kitabı, 2005: 142.
121. Erdağ G, Boylu S, Vitrinel A, Tokuç G, Bircan Z, Akın Y. Henoch-Schönlein purpuralı hastaların 4 yıllık retrospektif değerlendirmesi. *Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2000; 11: 805-807.
122. İnal A, Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş DU, Karakoç GB, Dogruel D. Henoch-Schönlein purpurası tanısı olan çocukların klinik özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; 31: 153-161.

123. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 750-751.
124. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 42-47.
125. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-327.
126. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-555.
127. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000; 15: 385-386.

6. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Henoch-Schönlein purpuralı (HSP) çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gen mutasyon sıklığı ve prognazla ilişkisi araştırılacaktır. Araştırma sonucunda HSP'li çocuklarda AAA gen mutasyon sıklığı ve hastalığın seyri ile ilişkisi değerlendirilecektir. Böylelikle HSP'li hastaların Ailesel Akdeniz ateşi geninden (MEFV) hangisi ile birlikteliği araştırılacak ve organ tutulumu ile ilgisi olup olmadığı tespit edilecektir. AAA tanısı almamış hastaların erken tanı almasına ve tedaviye başlanmasına yardımcı olacaktır.

Araştırmanın ismi: Henoch-Schönlein purpuralı (HSP) çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gen mutasyon sıklığı ve prognazla ilişkisi

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Henoch-Schönlein purpura hastalığı (HSP) tanısının bulunmasıdır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin takibi fizik muayene ve laboratuvar testleri ile yapılacaktır. HSP hastalığının tanısı, EULAR/PRES (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından 2005 yılında belirlenen kriterler ile konulacaktır. Bu kriterler palpabl purpura varlığında (zorunlu kriter) en az dört özelliğinden birinin bulunması ile tanı konulmuştur. Bu dört özellik sırasıyla; yaygın karın ağrısı olması, baskın IgA birikimi gösteren biyopsi, artrit ve/veya artralji, böbrek tutulumu (hematüri ve/veya proteinüri) şeklindedir.

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocuklarda en sık rastlanan trombositopenik olmayan purpurik döküntü (kan hastalıklardan kaynaklanmayan döküntü), artrit (eklem iltihabı), nefrit (böbrek iltihabı) ve gastrointestinal

semptomlar (karında belirtiler) ile karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen sistemik küçük damar iltihabıdır.

Sizin çocuğunuz için etkin olacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenecektir. Çocuğunuzla birlikte çalışmaya katılmanızda tanıyı koymak için tüm hastalarda yapılan kan tetkikleri yapıp, tedavileri diğer hastalar gibi yapılacaktır. Yalnızca AAA gen polimorfizminin çalışılabilmesi amacıyla HSP’li hastaların tetkikleri için alınan artan kan numunesi kısmından yapılacaktır. Yani fazladan kan alınmayacaktır. Çocuğunuzla birlikte yaklaşık 100 çocuğun tedavisi benzer testler yapılarak tarafımızdan gerçekleştirilecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Bu çalışma sonucunda çocuğunuzun HSP tanısı alması nedeniyle birlikteliği normal insanlara göre daha sık olan AAA ateşi genleri araştırılacak ve hastalığın seyri açısından bilgi verilecektir.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı ile HSP birlikte görülebilmektedir. Akdeniz kökenli her HSP hastasında AAA varlığı sorgulanmalıdır. Henoch-Schönlein purpurası, AAA’da ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. AAA sıklığı olan etnik gruplarda, HSP tanısı alan bir hasta, AAA açısından takip edilmelidir. HSP sıklığı genel popülasyonda %0.05-0.8 arasında görülmekteyken, AAA’lı hastalarda HSP yayınlığı %2.6 ile %3.6 arası değişmektedir. Türkiye’de bu oranın %7’i olduğu görülmüştür. Bu bize AAA tanısı almamış hastaların erken tanı almasına ve tedaviye başlanmasına katkı sağlayacaktır. Çocuğunuzun eski tanı veya yeni tanı olması çalışmayı etkilememekte ve sağladığı katkıyı değiştirmemektedir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde

“katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (Veli)

Adı, soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme tanığı

Adı, soyadı :

Adres :

Tefefon :

İmza :

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı :

Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Hastanın

Adı soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

7. ÖZGEÇMİŞ

1983 tarihinde Kahramanmaraş ilinin Afşin ilçesinde doğdum. İlköğrenimi 1994 yılında Hatay'ın Dört Yol ilçesinde tamamladım. 2001 yılında Rekabet Kurumu Bayburt Anadolu Öğretmen Lisesi'nden mezun olduktan sonra, aynı yıl İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 2007 yılında mezun oldum. 2007 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.