



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HENOCH-SCHÖNLEİN
PURPURASI TANILI ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA BİLDİK

2023, BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI

TANILI ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR

ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA BİLDİK

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. HALİL İBRAHİM ATASOY

2023, BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



Sayı : 368

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

19/10/2022

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Kliniğimizde takip edilen Henoch-Schönlein purpurası tanılı çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Evaluation of clinical and laboratory characteristics of pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura followed in our clinic.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş. Gör. Dr. Esra BİLDİK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2022/251	Tarih (Date) 27.09.2022
	Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Abdülgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCİ (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Uzm. Dr. Hümeysra ÇELİK (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğimizde Takip Edilen Henoch-Schönlein Purpurası Tanılı Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

12.06.2023

Dr. Esra BİLDİK

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı: Esra BİLDİK

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Başlığı: Kliniğimizde takip edilen Henoch-Schönlein purpurası tanılı çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY

Tezin Savunma Tarihi: 12.06.2023

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY (Danışman)

Üye

Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye

Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde bana desteğini ve yardımını esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım ve değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY'a,

Klinik bilgi, deneyim ve hekimlik hayatına dair tecrübelerinden faydalandığım, bana farklı bakış açıları kazandıran değerli hocalarım Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ'a, Prof. Dr. Mustafa Dilek'e, Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR'a, Doç Dr. Semih BOLU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Meyri Arzu YOLDAŞ'a

Asistanlık sürecim boyunca bir abla, bir abi, bir arkadaş gibi destek olan, klinik bilgi ve becerilerini benimle paylaşan Doç. Dr. Fatma HANCI'ya, Uzm. Dr. Sinan TAŞ'a, Uzm. Dr. Ayşegül DANIŞ'a, Uzm. Dr. Refika Yıldız'a,

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personellerine,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi hekimlik ve asistanlık dönemimde de, aramızda mesafeler de olsa, varlığını yanımda hissettiğim ve bana destek olan değerli babam Hüseyin BİLDİK'e, değerli annem Gülay BİLDİK'e ve kıymetli kardeşlerim Büşra ÖMEROĞLU ile Habib BİLDİK'e,

Her zaman desteğiyle yanımda olan, beni motive eden, tezimi hazırlarken de desteğini esirgemeyen dostum Aysun KAR'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Esra BİLDİK

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	ii
TEZ ONAY BELGESİ.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xviii
ABSTRACT	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. VASKÜLİTLER	5
2.1.1. Giriş.....	5
2.1.2. İnsidans.....	5
2.1.3. Sınıflandırma	6
2.2. HENoch-SCHÖNLEİN PURPURASI	9
2.2.1 Tanımı	9
2.2.2 Tarihçesi.....	9
2.2.3 Epidemiyoloji.....	9

2.2.4 Etiyoloji.....	11
2.2.5 HİSTOPATOJİ	12
2.2.6 KLİNİK BULGULAR	22
2.2.7 Laboratuvar Bulguları.....	31
2.2.8 Radyolojik Bulgular	34
2.2.9 Tanı	34
2.2.10 Ayırıcı Tanı	36
2.2.11 Tedavi	37
2.2.12 Prognoz	43
2.3 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	45
2.3.1 Tanım	45
2.3.2 Tarihçe	45
2.3.3 Epidemiyoloji.....	46
2.3.4 Etiyoloji.....	46
2.3.5 Fiziopatoloji	49
2.3.6 Klinik bulgular	51
2.3.7 Laboratuvar Bulguları	58
2.3.8 Radyolojik Bulgular	59
2.3.10 Ayırıcı Tanı	64
2.3.11 Tedavi.....	65
2.3.12 Komplikasyonlar	72
2.4 HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI VE AİLESEL	74

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	77
4. BULGULAR.....	80
5. TARTIŞMA	111
6. SONUÇ	131
7. KAYNAKÇA	133



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Damar tutulumlarına göre büyük, orta ve küçük damar vaskülitlerinin dağılımı.....	8
Şekil 2. IgA1 O-glikozilasyon bölgeleri ve galaktozilasyon modelleri	13
Şekil 3. Henoch-Schönlein purpurasında kompleman sistemi ve inflamatuvar yanıt mekanizması.....	15
Şekil 4. Henoch-Schönlein purpuralı hastada ciltteki (dermal bölgedeki epidermis altındaki) lökositoklastik vaskülit.....	16
Şekil 5. Henoch-Schönlein purpurası nefritli hastada etkilenen glomerül mezengiumundaki IgA granüler birikiminin immünofloresan boyanması	17
Şekil 6. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde mezangiyal hiperselülide görünümü.....	20
Şekil 7. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde glomerülde proliferasyon ve skleroz içeren alanlar	21
Şekil 8. Henoch-Schönlein purpuralı hastada cilt döküntüsü: palpa edilebilir purpura.....	23
Şekil 9. Henoch-Schönlein purpurası nefriti olan hastanın tanı ve takibi	28
Şekil 10. Mediterranean Fever (MEFV) gen mutasyonlarının gen üzerindeki dağılımı.....	47
Şekil 11. MEFV geni ekzon bölgeleri ve bu ekzonlarda kodlanan pirin proteinleri.....	49
Şekil 12. Pirin proteininin inflamatuvar yanıtındaki rolü	50
Şekil 13. Ailesel Akdeniz ateşinde etkinlik gösteren biyolojik ajanların etki mekanizması. ..	67
Şekil 14. Hastaların tanı aldığı mevsimler	85
Şekil 15. Hastaların tanı aldığı aylar	86
Şekil 16. Hastaların klinik bulgularının dağılımı	86
Şekil 17. Döküntü bölgelerinin dağılımı	87
Şekil 18. Artrit ve artralji görülen bölgelerin dağılımı.....	92
Şekil 19. Ödem görülen bölgelerin dağılımı	92
Şekil 20. İdrarda proteinüri gelişme süreleri	97

Şekil 21. İdrarda hematüri gelişme süreleri	97
Şekil 22. Gaitada gizli kan testi pozitifliği gelişme süreleri	98



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'nda kabul edilen vaskülit sınıflaması	6
Tablo 2. Oxford sınıflaması	19
Tablo 3. Nefrit riskini artıran faktörler.....	26
Tablo 4. MEADOW renal tutulum klasifikasyonu	26
Tablo 5. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde renal biyopsi endikasyonları.....	27
Tablo 6. Henoch-Schönlein purpurası için Amerikan Romatoloji Derneği Tanı Kriterleri.....	35
Tablo 7. EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterleri	36
Tablo 8. Henoch-Schönlein purpurası tanılı hastalarda önerilerin tedavi yönetimi.....	42
Tablo 9. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörleri	44
Tablo 10. Çalışmadaki hastaların genel özelliklerin dağılımı (kız ve erkeklerde tanı anında yaş)	80
Tablo 11. Çalışmadaki hastaların genel özelliklerin dağılımı (cinsiyet, AAA tanısı olanlar, anne ve baba akrabalığı)	81
Tablo 12. Çalışmadaki hastaların tanı anındaki antropometrik ve fizyometrik ölçümleri.....	82
Tablo 13. Henoch-Schönlein purpurası tanısı öncesinde yakın zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü	83
Tablo 14. Henoch-Schönlein purpurası tanısı öncesinde yakın zamanda antibakteriyel kullanımı ve kullanılan antibakteriyel	84
Tablo 15. Genetik test sonuçları.....	85
Tablo 16. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (cinsiyet, yaş grubu).....	88

Tablo 17. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (döküntü bölgesi)	88
Tablo 18. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (artrit ve artralji, ekstremitelerde ödem)	89
Tablo 19. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (diğer klinik bulgular, gaitada gizli kan)	90
Tablo 20. Döküntü tekrarı olması durumuna göre nicel değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması	91
Tablo 21. Gaita tetkik sonuçlarının dağılımı.....	93
Tablo 22. Böbrek tutulumu, idrar tetkiki sonuçları ve uzun dönem böbrek tutulumu dağılımı	94
Tablo 23. Böbrek tutulumu olan kız ve erkek hastaların dağılımı	94
Tablo 24. Yaş gruplarına göre (10 yaş altı ve 10-18 yaş arası) böbrek tutulumu	95
Tablo 25. Yaş gruplarına göre (10 yaş altı ve 10-18 yaş arası) uzun dönem böbrek tutulumu	95
Tablo 26. Döküntü tekrarı olan ve olmayan gruplara göre idrarda proteinüri pozitifliğinin dağılımlarının karşılaştırılması.....	96
Tablo 27. Döküntü tekrarı olan ve olmayan gruplara göre idrarda hematüri pozitifliğinin dağılımlarının karşılaştırılması.....	96
Tablo 28. Döküntü tekrarı olması durumuna göre uzun dönem böbrek tutulumunun değerlendirilmesi	96
Tablo 29. Tanı anında ve sonrasında proteinüri, hematüri ve gaitada gizli kan pozitifliğinin gelişme süreleri	98
Tablo 30. Tam kan sayımı değerlerinin dağılımı	99
Tablo 31. Biyokimya değerlerinin dağılımı	101
Tablo 32. Boğaz kültürü sonuçları	102

Tablo 33. Romatolojik tetkiklerin frekans dağılımları	103
Tablo 34. Cilt biyopsisi sonuçları	104
Tablo 35. Abdomen ultrasonografi sonuçları dağılımı	105
Tablo 36. Üriner ultrasonografi sonuçlarının dağılımı.....	106
Tablo 37. Skrotal ultrasonografi sonuç dağılımı	107
Tablo 38. Hastaların hastanede yatış oranları	107
Tablo 39. Tedavide ilaç kullanım durumu	108
Tablo 40. Henoch-Schönlein purpurası tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar ve antibakteriyel kullanma nedenleri	109
Tablo 41. Döküntü tekrarı ile tedavide kolsişin kullanma durumunun dağılımlarının karşılaştırılması	110
Tablo 42. Tedavide kolsişin kullanımı ve uzun dönemde böbrek tutulumu varlığının dağılımlarının karşılaştırılması.....	110

KISALTMALAR LİSTESİ

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACR: American College of Rheumatology

AGBHS: A grubu Beta Hemolitik Streptokok

ANA: Antinükleer Antikor

ANCA: Antinükleer Sitoplazmik Antikor

Anti-TNF: Anti Tümör Nekrozis Faktör

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

ASC: Apoptosis Associated Spect Like Protein with a CARD (Apoptoz İlişkili Benek Benzeri Kaspaz Güçlendirme Bölgesi Proteini)

ASO: Antistreptolizin O

BB-ZF: B Box Zinc Finger

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Nitrojeni

CARD: Kaspaz Güçlendirme Bölgesi

CC: Coiled Coil

CH: Karbonhidrat

CHCC: Chapel Hill Konsensus Konferansı

cm: Santimetre

C3: Kompleman 3

CRP: C-reaktif Protein

CPK: Kreatin Fosfokinaz

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

dL: Desilitre

EEG: Elektroensefalografi

EULAR: European League Against Rheumatism (Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği)

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FMF: Familial Mediterranean Fever

fL: Femtolitre

GAS: Grup A streptokok

GGK: Gaitada Gizli Kan

GN: Glomerülonefrit

GİS: Gastrointestinal Sistem

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

Hct: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HSP: Henoch-Schönlein Purpurası

HSPN: Henoch-Schönlein Purpurası Nefriti

HT: Hipertansiyon

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

KB: Kan Basıncı

kDa: Kilodalton

kg: Kilogram

IgAV: İmmünglobulin A Vaskülit

Ig A: İmmünglobülin A

Ig G: İmmünglobülin G

IL-1: İnterlökin 1

IL 1R-I: İnterlökin-1 Reseptörü Tip 1

IL-1RAcP: IL-1 Reseptör Yardımcı Proteini

IV: İntravenöz Sıvı

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

ISKDC: The International Study of Kidney Disease in Children

MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Korpüsküler Hacim)

MEFV: Mediterranean Fever

mg: Miligram

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NAP1r: Nefritle İlişkili Plazmin Reseptörü

NeuNAc: N-asetil Nöraminik Asit

NSAİİ: Steroid Olmayan Anti İnflamatuar İlaçlar

NF-κβ: Nükleer Faktör Kappa-beta

PAN: Poliarteritis Nodoza

PID: Pelvik İnflamatuar Disease

PSGN: Poststreptokokal Glomerülonefrit

PyD: Pirin

PZ: Protrombin Zamanı

PRES: Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu

PRINTO: Pediatrik Romatoloji Uluslararası Denemeler Organizasyonu

RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)

rHIL-1Ra: İnsan IL-1 Reseptörü Antagonisti

RF: Romatoid Faktör

SAA: Serum Amiloid A

SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (Avrupa’da

Pediatrik Romatoloji için Tek Merkez ve Erişim Noktası)

s.c.: Subkutan

SGBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TGF- β : Tümör Nekrozis Faktör Beta

TH3: T Helper 3

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNFR: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoksazol

TİT: Tam İdrar Tetkiki

USG: Ultrasonografi

WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)

μ g: Mikrogram

ÖZET

Dr. Esra BİLDİK, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğimizde Takip Edilen Henoch-Schönlein Purpurası Tanılı Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2023

AMAÇ: Henoch-Schönlein purpurası tanısı ile izlenen çocuk hastaların bölgemize özgü özelliklerini ortaya çıkarmak ve ailesel Akdeniz ateşi hastalığına yönelik gen analizi istenen hastaların izlemleri, tedavileri ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada Ocak 2011- Aralık 2022 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine, çocuk acil servisine başvuran ya da çocuk hastalıkları servisinde yatırılarak Henoch-Schönlein purpurası tanısı ile takip edilen ve/veya tedavi gören 0-18 yaş aralığında 85 çocuk hastanın arşiv bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesi yapılarak hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya HSP tanısı ile izlenen 85 hasta (44 kız, 41 erkek) dahil edildi. Erkek/kız oranı 0,93 idi. Hastaların tanı anında yaş ortalaması $8,54 \pm 3,8$ yıl idi.

Hastalığın en yüksek sonbaharda (%35,3) ve mevsimle uyumlu olarak Ekim ayında görüldüğü saptandı. Hastalardan 54'ünde (%63,6) yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, 27'sinde (%31,8) ise son 15 gün içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü mevcuttu.

Klinik olarak çalışmaya dahil edilen 85 hastanın tamamında (%100) döküntü, 52'sinde (%61,2) artrit ve artralji, 41'inde (%48,2) ekstremitelerde artraljiye eşlik eden ödem, 32'sinde (%37,6) karın ağrısı, 10'unda (%11,8) kusma, 2'sinde (%2,4) epididimoorşit, 1'inde (%1,2) santral sinir sistemi bulgusu vardı. Santral sinir sistemi bulgusu olarak baş ağrısı şikâyeti mevcuttu.

Hastaların %48,2'sinde lökositoz, %54,1'inde C-reaktif protein yüksekliği saptandı.

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ve HSP birlikteliği açısından Serum amiloid A (SAA) bakılan 24 hastanın (%28) 11'inde (%45,8) yüksek olarak sonuçlanmıştı.

Hastaların %52,9'inde böbrek tutulumu mevcuttu, %44'ünde hem proteinüri hem hematüri, %31,1'inde izole hematüri, %24,4'ünde izole proteinüri mevcuttu. Makroskobik hematüri ise 1 hastada (%1,2) görülmüştü. Hastaların %8,2'inde uzun dönemde (3 ay- 12 ay) böbrek tutulumu gelişmişti. Dört hastada nefrotik sendrom, 2 hastada nefritik sendrom, 1 hastada nefrotik ve nefritik sendrom birlikte görülmüştü.

Gaita tetkiki veren 77 hastanın 55'inde (%64,7) gaitada gizli kan testi (GGK) negatif, 22'sinde (%25,9) ise pozitif olarak sonuçlanmıştı. Beş hastada (%5,9) hemotokezya da görülmüştü. Melena tarif eden hasta yoktu.

Karın ağrısı nedeni ile çekilen abdomen ultrasonografi (USG) hastaların %50'sinde normal idi. Hastaların ultrasonografilerinde %21,9 batın içi serbest sıvı, %3,1 splenomegali, %21,9 mesanede ekojenite ve internal eko, %6,3 üriner taş ile kristal ve ekojenite, %15,6 lenfadenit, %3,1 ise ileus raporlanmıştı. Hiçbir hastaya cerrahi uygulanmamıştı.

Hastaların %16,5'i herhangi bir ilaç tedavisi verilmeden izlenirken %52,9'u steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, %40'ı antihistaminik tedavi, %17,6'sı steroid, %7,6'sı kolşisin kullanmıştı. Bu tedavilere ek olarak %22,4'ü antibakteriyel de kullanmıştı. Steroid şiddetli karın ağrısı ile GGK pozitifliği birlikteliğinde ve skrotum tutulumunda kullanılmışken, kolşisin tekrarlayan karın ağrısı ve dirençli-tekrarlayan cilt döküntüleri nedeni ile kullanılmıştı.

Kontrolleri ve takibi yapılan hastaların %9,4'ünde döküntüler tekrarlamıştı. Yaş ve cinsiyetin döküntü tekrarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığı bulunamadı. Döküntünün ilk başvuruda kalçada görülmesi ($p=0,017$) ve CRP yüksekliği ($p=0,017$) ile döküntü tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu.

Tedavide kolşisin kullanımı ile döküntünün tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,146$).

Hastalardan 8'inin (%9,4) AAA tanısı mevcuttu. Bu 8 hastadan 1 tanesi (%12,5) HSP tanısı öncesi AAA tanısına sahip olsa da diğer 7 hasta (%87,5) HSP tanısı aldıktan sonra AAA tanısı almıştı ve kolşisin tedavisi başlanmıştı.

Ailesel Akdeniz ateşi ve HSP birlikteliği açısından 20 hastaya (%23,5) genetik test yapılmış, 8 hastada (%40) normal olarak raporlanmıştı. Genetik test sonuçlarının %60'ında ise AAA ile uyumlu olarak değerlendirilen mutasyonlar saptanmıştı.

SONUÇ: Henoch-Schönlein purpurası çocuklarda oldukça iyi prognoza sahip, tedavisiz sekelsiz iyileşebilen, takibin çoğu zaman yeterli olduğu bir vaskülitir. Ancak HSP'nin AAA'nin klinik prezentasyon şekillerinden biri olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Özellikle tekrarlayan ve dirençli döküntüleri olan HSP'li hastaların AAA klinik bulguları ve aile öyküsü açısından sorgulanması gerektiğini ve destekler bulgular olması halinde AAA açısından MEFV gen analizi yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Erken tanı ile AAA komplikasyonu olan amiloidozun kolşisin tedavisiyle önlenmesi mümkün olabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Ailesel Akdeniz ateşi, Henoch-Schönlein purpurası, genetik, klinik bulgular, tedavi

ABSTRACT

Dr. Esra BİLDİK, Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Pediatric Patients Diagnosed with Henoch-Schönlein Purpura followed in our Department of Pediatrics, Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2023

PURPOSE: We aimed to determine the region specific characteristics of pediatric patients diagnosed with Henoch-Schönlein purpura and also to evaluate the follow-up, treatment and responses of patients for whom genetic analyses was obtained for familial Mediterranean fever.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed clinical and laboratory characteristics of 85 pediatric patients aged 0 to 18 years who were diagnosed with Henoch-Schönlein purpura and who admitted to the outpatient clinics, pediatric emergency clinics or followed up for treatment at Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, İzzet Baysal Training and Research Hospital Pediatrics Department between January 2011 and December 2022.

RESULTS: Eighty-five patients (44 girls, 41 boys) followed up with the diagnosis of HSP were included in the study. The male/female ratio was 0.93. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 8.54 ± 3.8 years. In accordance with the literature, most of the patients were under the age of 10 years.

The disease was encountered to be highest in autumn (35.3%) and October in accordance with the season. Among these patients, 54 (63.6%) had a history of recent infection, and 27 (31.8%) had a history of antibacterial use in the last 15 days.

In terms of clinical features, rash was present in all 85 patients (100%), arthritis and arthralgia in 52 (61.2%), edema accompanying arthralgia in the extremity in 41 (48.2%), and abdominal pain in 32 (37.6%). Ten (11.8%) of the patients had vomiting, 2 (2.4%) had epididymo-orchitis, 1 (1.2%) had central nervous system findings. Headache was present as a central nervous system symptom.

Leukocytosis was detected in 48.2% of the patients, and elevated C-reactive protein was found in 54.1%.

In terms of familial Mediterranean fever (FMF) and HSP association, Serum Amyloid A (SAA) was high in 11 (45.8%) of 24 patients (28%).

Renal involvement was present in 52.9% of the patients; 44% had both proteinuria and hematuria, 31.1% had isolated hematuria and 24.4% had isolated proteinuria. Macroscopic hematuria was observed in 1 patient (1.2%). Eight point two percent of the patients developed kidney involvement in the long-term (3 months-12 months). Nephrotic syndrome was seen in 4 patients, nephritic syndrome in 2 patients, and nephrotic and nephritic syndromes together in 1 patient.

Fecal occult blood test (FOBT) was negative in 55 of 77 patients (64.7%) and positive in 22 (25.9%) patients. Hematochezia was seen in 5 patients (5.9%). There were no patients describing Melena.

Abdominal ultrasonography (USG) performed due to abdominal pain was normal in 50% of the patients. Ultrasonographic findings have shown that of the patients, 21.9% had intra-abdominal free fluid, 3.1% had splenomegaly, 21.9% had bladder echogenicity and internal echo, 6.3% had urinary stones with crystal and echogenicity. In 15.6% of patients lymphadenitis, and in 3.1% of them ileus had been reported. No patient had undergone surgery.

While 16.5% of the patients were followed without any treatment, 52.9% used non-steroidal anti-inflammatory drugs, 40% used antihistaminics, 17.6% steroids and 7.6% colchicine. In addition to these, 22.4% of the patients also used antibacterials. While steroid was used in the treatment of severe abdominal pain with positive FOB and scrotal involvement, colchicine was used due to recurrent abdominal pain and resistant-recurrent skin rashes.

Rashes recurred in 9.4% of the patients who were followed up and controlled. No statistically significant difference was found between age and gender in terms of rash recurrence. A statistically significant difference was found between the appearance of the rash on the hip at the first admission ($p=0.017$), and the elevation of CRP and recurrence of the rash ($p=0.017$).

There was no statistically significant relationship between the use of colchicine in the treatment and the distribution of the recurrence of the rash ($p=0.146$).

Eight off all patients (9.4%) had a diagnosis of FMF. Although one (12.5%) of these 8 patients was diagnosed as FMF before the diagnosis of HSP, the other 7 patients (87.5%) were diagnosed with FMF after the diagnosis of HSP, and colchicine treatment has already been started.

In terms of familial Mediterranean fever and HSP association, genetic testing was performed in 20 patients (23.5%), genetic analyses were reported as normal in 8 patients (40%). In 60% of the genetic analyses, FMF mutations were detected.

CONCLUSION: Henoch-Schönlein purpura is a vasculitis that has a very good prognosis in children, can heal without treatment and without sequelae, and that meticulous follow-up most often is sufficient. However, there are literature findings suggesting that HSP may be one of the infrequent presentation forms of FMF disease. They propose that patients with HSP, especially with recurrent and resistant rashes, should be queried in terms of FMF

clinical findings and family history, and MEFV genetic analysis should be performed if they are supportive. With early diagnosis, it may be possible to prevent amyloidosis, which is a complication of FMF, with colchicine treatment.

KEYWORDS: Familial Mediterranean fever, Henoch-Schönlein purpura, genetics, clinical findings, treatment



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Henöch-Schönlein purpurası (HSP) yeni adıyla immünglobülin A (IgA) vaskülit küçük kan damarlarında IgA aracılığı ile oluşan, sistemik lökositoklastik vaskülitir (Piram and Mahr, 2013, Yang et al., 2005). Çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitir (Tizard, 1999). Yıllık 3-26/100000 sıklıkta görülmektedir. Vakaların % 90'ı 10 yaşın altındadır ve 4-6 yaş arası görülme sıklığı artar (Liu et al., 2022). Erkek çocuklar kız çocuklardan daha fazla etkilenmektedir (Gomez et al., 2020, Trapani et al., 2005).

Hastalığın özelliği, alt ekstremitelerde baskın trombositopenik olmayan purpura ile birlikte görülen eklem, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumudur (Piram et al., 2017). Sistemik bir hastalık olmasından dolayı nadiren beyin, göz, akciğer, kalp, testisler gibi diğer organları da etkileyebilir (Gomez et al., 2020). Genellikle kendini sınırlar ancak kalıcı böbrek hasarı komplikasyon olarak uzun dönemde görülebilir (Piram et al., 2017).

Bakteri, virüs ve protozoaların neden olduğu enfeksiyonlardan sonra oluşan immün komplekslerle oluştuğu düşünülse de (en sık bulunan IgA) etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların yarısına yakınında streptococcus, adenovirüs, parvovirüs, mikoplazma gibi etkenlerden kaynaklanan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikteliğinden dolayı, enfeksiyonun daha yaygın olduğu kış, sonbahar ve ilkbaharda yazıya göre daha sık görülmektedir (Hwang et al., 2018). Farklı enfeksiyon hastalıkları, böcek ısırıkları, aşılar, ilaçlar, diyetteki alerjenler de nedeni bilinmeyen antijenik uyarıya neden olur. Kompleman aktivasyonu ile dolaşan immün globülin A (IgA) miktarı artar. Bunun sonucunda farklı uç organlarda küçük damarlarda inflamasyonla lökositoklastik vaskülit neden olur (Rigante et al., 2013).

Genetik faktörlerin de çevresel faktörler gibi hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada Mediterranean Fever (MEFV) gen mutasyonuna bağlı

olarak görülen, sık karşılaşılan oto inflamatuvar hastalıklardan biri olan ailesel Akdeniz ateşindeki MEFV gen mutasyonunun HSP ile ilişkisi ele alınmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi akut faz reaktanlarında yükselmenin eşlik ettiği ateş ve poliserözit şeklinde inflamatuvar ataklar şeklinde ortaya çıkan, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Henoch-Schönlein purpurası ve AAA birlikteliği, MEFV gen mutasyonu sonucu inflamatuvar yolağın baskılanmasında yer alan pirin proteini aracılığı ile kontrolsüz inflamatuvar cevabın oluşması şeklinde bir hipotezle açıklanmaktadır. Farklı olarak, son zamanlarda kutanöz vaskülitlerin komorbiditeden ziyade AAA hastalığının atipik ortaya çıkış şekillerden biri olduğu tahmin edilmektedir (Cakici et al., 2019).

Henoch-Schönlein purpurasının tanısı klinik olarak konur, klasik olarak dört bulgusu vardır: Bunlar palpe edilebilir (kabarık) purpura, artrit veya artralji, karın ağrısı ve böbrek hasarıdır. Cilt lezyonları purpura olarak izlenir. En sık peteşi ve palpable purpura şeklinde görülse de eritematöz, maküler, ürtikeryal ve büllöz lezyonlar da görülebilir (Trnka, 2013, Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009). Karakteristik olarak purpura simetrik şekilde alt ekstremiteler, kalça ve kollarda görülür. Gövde ve yüzde de görülebilir. Artrit ve artralji hastaların üçte birinde görülür. Genelde büyük tek eklemlerde, daha çok diz, ayak bileği gibi alt ekstremiteler eklemlerinde görülür. Birkaç haftada sekel bırakmadan iyileşir (Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009, Trnka, 2013).

Karın ağrısı çocukların üçte ikisinde görülür ve bulantı ile kusmanın da eşlik edebildiği, yemeklerden sonra artan, yaygın karın ağrısı şeklindedir. Özellikle proksimal ince bağırsakların etkilendiği submukozal hemoraji ve bağırsak duvarı ödemi nedeni ile oluşur (Lai, 2010). En sık gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonu invajinasyondur. Daha az sıklıkla bağırsak gangreni, bağırsak perforasyonu ve masif hemoraji de komplikasyon olarak görülebilir (Trnka, 2013).

Böbrek tutulumu HSP'li çocukların %20-55'inde görülür (Trnka, 2013, Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009). En sık bulgusu hastalıktan sonra 4 hafta içinde gelişen izole mikroskopik hematüridir. Proteinüri değişik derecelerde olabilir ve şiddetli olursa nefrotik sendroma neden olabilmektedir. Persistan hematüri, proteinüri, nefritik veya nefrotik sendrom hatta böbrek yetmezliği gelişimi şeklinde de görülebilen böbrek tutulumu uzun dönem prognozu belirler. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda böbrek yetmezliği risk faktörleri iyi anlaşılamamıştır (Chan et al., 2016, Wang et al., 2018) . Hipertansiyon başlangıçta veya iyileşme sürecinde görülebilir (Trnka, 2013).

Daha az sıklıkla klinik olarak serebral vaskülit, gözde ve kalpte etkilenme, intersitisyel pulmoner hemoraji, skrotal veya testiküler hemoraji ile ödem de görülebilir (Trnka, 2013, Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009, Gomez et al., 2020, Di Pietro et al., 2019).

Henoch-Schönlein purpuralı çocukların çoğu spesifik bir tedaviye ihtiyaç duymadan, destekleyici tedavi ile iyileşir. Daha ciddi vakalarda tedavi organ tutulumunun tipine ve ağırlığına bağlıdır (Oni and Sampath, 2019). Destekleyici bakımın temelini iyi hidrasyon, semptomatik ağrı kesiciler ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip oluşturur. Oral alımı iyi olmayan hastalarda intravenöz (IV) sıvı verilmesi düşünülmelidir. Artrit ile artralji genellikle steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara iyi yanıt verir. Glukokortikoidler şiddetli karın ağrısı olanlarda genellikle hızlı semptomatik iyileşme sağlar. Bazı yayınlarda erken glukokortikoid kullanımının nefrit ve kronik böbrek hasarı gelişimini engelleyebileceği şeklinde önerilse de randomize kontrollü çalışmalarda kanıt bulunamamıştır. Mikroskopik hematüri veya orta derecede proteinüri şeklinde hafif böbrek tutulumu olan hastalarda glukokortikoid tedavisi gerekmez, ancak bu hastalarda yakın takip gerekir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve nefrotik sendromu olan hastalarda ise önce IV pulse metil prednizolon ardından da 3-6 ay oral steroid tedavisi en sık kullanılan tedavidir (Trnka, 2013). Tekrarlayan cilt döküntülerinde kolşisin tedavisi de verilebilir (Allali et al., 2016, Ekinci et al., 2020).

Bu çalışmanın amacı da Henoch-Schönlein purpurası tanısı ile izlenen çocuk hastaların bölgemize özgü özelliklerini ortaya çıkarmak ve ailesel Akdeniz ateşi hastalığına yönelik gen analizi istenen hastaların izlemleri, tedavileri ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VASKÜLİTLER

2.1.1. Giriş

Çocukluk çağı vaskülitleri, doğası gereği birçok sistemi etkileyen, romatoloji, dermatoloji, kardiyoloji, nefroloji, nöroloji, gastroenteroloji gibi birçok alt uzmanlık dalının takip ve tedavi etmesi gereken zorlu ve karmaşık bir hastalıklar grubudur (Weiss, 2012). Vaskülitler kan damarlarının duvarında oluşan inflamasyon olarak tanımlanır. Hastalığın fenotipi ve şiddetini; tutulan damarın boyutu, damar tutulumunun yeri, damardaki hasarın derecesi ile altta yatan patoloji belirler (Weiss, 2012). Vaskülitler altta yatan bilinen bir nedeni olmadan (birincil vaskülitler) veya ilaçlar, enfeksiyon ve romatoid artrit gibi diğer hastalıklara bağlı olarak da ortaya çıkabilir (Weiss, 2012, Tervaert, 2007). Vaskülitlerde genel olarak altta yatan kesin patolojik mekanizma henüz ortaya konulamamıştır (Sunderkotter et al., 2018).

2.1.2. İnsidans

Primer vaskülitler yetişkinlerde çocuklardan daha sık görülmektedir (Gardner-Medwin et al., 2002). Primer vaskülitlerden HSP yıllık %49, Kawasaki hastalığı ise yıllık %23 sıklıkla en sık görülen çocukluk çağı vaskülitleridir. Vaskülit sıklığı çocuklarda yıllık yaklaşık 100000 vakada 23'tür. Hastalığın sıklığı farklı popülasyonlarda değişebilir. Kawasaki hastalığı ve Behçet hastalığı Asya kökenli çocuklarda ve Türk çocuklarda diğer etnik gruplardan daha sık görülür (Weiss, 2012). Sistemik Lupus Eritamatozus, Juvenil Dermatomyozit ve diğer primer sistemik vaskülitler ise Asya kökenli çocuklar ve zenci çocuklarda daha sık görülür (Gardner-Medwin et al., 2002).

2.1.3. Sınıflandırma

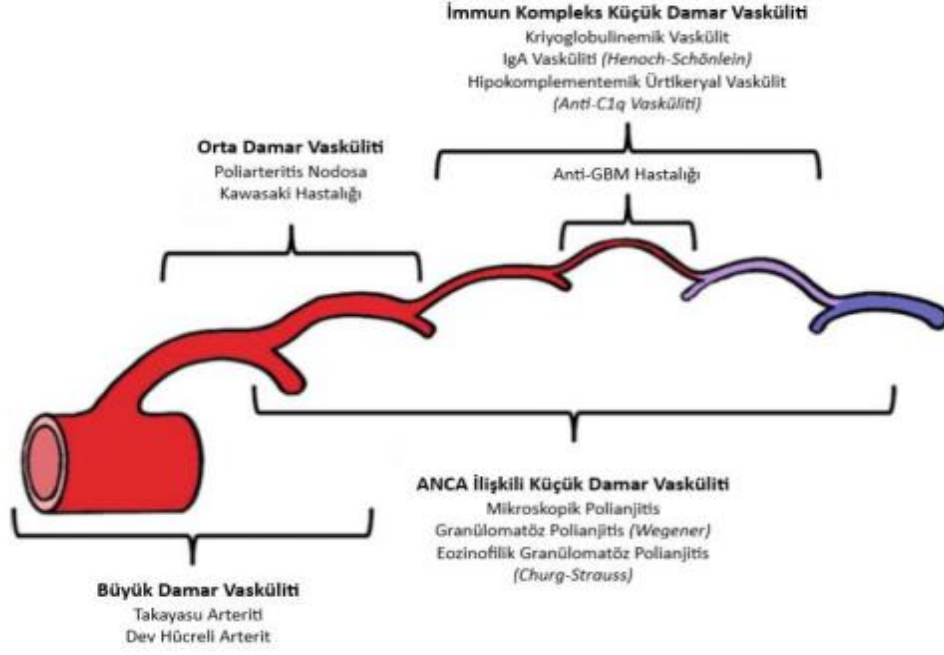
Primer vaskülitler, uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda (CHCC) klinik bulgular ve etkilenen damar boyutuna göre sınıflandırılmış, CHCC tarafından yapılan bu sınıflama 2012 yılında tekrar düzenlenerek yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (Tervaert, 2007, Sunderkotter et al., 2018). Vaskülitlerin 2012 yılında yeniden düzenlenmiş sınıflaması Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo 1. 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'nda kabul edilen vaskülit sınıflaması

VASKÜLİTLER
BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ
Takayasu arteriti
Büyük hücreli (Temporal) arterit
ORTA DAMAR VASKÜLİTLERİ
Poliarteritis nodoza
Kawasaki hastalığı
KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ
ANCA ilişkili vaskülitler
Mikroskopik polianjitis
Granümatöz polianjitis (Wegener Granüloatozisi)
Eozinofilik granümatöz polianjitis
İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri
Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
Kriyoglobülinemik vaskülit
Henoch-Schönlein purpurası) (IgA vaskülit)
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)

Tablo (devamı) 1. 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'nda kabul edilen vaskülit sınıflaması

DEĞİŞKEN ÇAPTA DAMARLARI TUTAN VASKÜLİTLER
Behçet hastalığı
Cogan sendromu
TEK ORGAN VASKÜLİTLERİ
SİSTEMİK HASTALIK İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER
Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) vaskülit
Romatoid vaskülit
Sarkoid vaskülit
Diğer
DİĞER OLASI ETYOLOJİ İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER
Hepatit C virüs ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit
Hepatiti B virüs ilişkili vaskülit
Sifiliz ilişkili aortit
İlaca bağlı immün kompleks vaskülit
İlaca bağlı ANCA ilişkili vaskülit
Kanser ilişkili vaskülit
Diğer



Şekil 1. Damar tutulumlarına göre büyük, orta ve küçük damar vaskülitlerinin dağılımı (Jennette et al., 2013).

2.2. HENOC-SCHÖNLEİN PURPURASI

2.2.1 Tanımı

Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit) IgA-dominant immün depositlerin küçük damarları (özellikle kapiller, venül ve arterioller) etkilemesiyle oluşan, sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem, eklemleri etkileyen ve IgA nefropatisi şeklinde nefropatiye neden olabilen vaskülitir (Jennette et al., 2013).

2.2.2 Tarihçesi

İlk klinik tanımlama 1801’de iki hastada gördüğü purpurik raş, artralji ve karın ağrısı bulguları ile William Heberden tarafından yapılmıştır. Fakat HSP 19. yüzyılda Alman fizikçiler Johann Schönlein ve öğrencisi Eduard Henoch’ın adını taşımaktadır. Schönlein 1837’de ‘peliosis rheumatica’ (romatik morluk) olarak adlandırdığı trombositopenik olmayan purpura ve eklem ağrısını tanımlamıştır. Eduard Henoch ise 1874 de karın ağrısı, kanlı ishal ve renal tutulumu tanımlamıştır (Trnka, 2013, Roberts et al., 2007). Gairdner ise 1948’de, Henoch-Schönlein purpurasının vaskülitik doğasını tanımlayarak immünglobulin A’nın hastalık patogenezinde yer aldığını göstermiştir (Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009, Ben-Chetrit and Yazici, 2016).

2.2.3 Epidemiyoloji

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağı vaskülitleri arasında en sık görülen vaskülitir. Yıllık 3-26/100000 sıklıkta görülmektedir. Altı aylıktan erişkin yaşa kadar görülebilir ancak 2 yaş altında ve yetişkinlerde nadirdir. En sık 3–15 yaşları arasındaki çocuklarda görülür (Tizard, 1999). Vakaların %90’ı 10 yaşın altında görülür ve görülme sıklığı 4-6 yaş arası artar (Liu et al., 2022). Erkek çocukların etkilenmesi kız çocuklara göre

daha fazladır (Gomez et al., 2020, Píram et al., 2017). Erkek ve kız çocukların etkilenmesinin eşit olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (Trnka, 2013).

Üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının arttığı sonbahar ve kış mevsimlerinde daha sık görülür (Píram and Mahr, 2013). Benzer nedenle ocak ayı ile mart ayı arasında daha sık görülür (Roberts et al., 2007).

Kuzey Amerika’da, Asyalılar’da, Kafkas kökenlilerde, Akdeniz bölgelerinde daha sık görülür (Roberts et al., 2007, Xu et al., 2022). Ayrıca Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) gen mutasyonlarının sık görüldüğü İsrail’deki AAA hastalarında HSP sıklığının genel popülasyona göre arttığına dair yayınlar mevcuttur (Ben-Chetrit and Yazici, 2016). Ülkeler arasında HSP insidansları arasında farklılıklar vardır. Hollanda’da 2004 yılında Aalberse ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HSP insidansı yıllık 100000 çocukta 6,1 imiş. Bu değer 3-6 yaş çocuk hasta grubunda ise daha yüksek seyrederek 100000 çocukta 14,9 elde edilmiştir. 179 hasta ile yapılan bu çalışmada hastaların 107’si (%60) erkek ve yaş ortalaması ise 6 imiş. (Aalberse et al., 2007). İngiltere’de Gardner-Medwin ve ark. tarafından yapılan ve 2002’de yayınlanan bir çalışmada 463 HSP tanı kriterlerini karşılayan hasta çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar için yıllık insidans 20,4/100000 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki 14 yaşından küçük çocuklarda ise bu oran 22,1/100000 olarak bulunmuştur. Ortalama başlangıç yaşının 6,4 olarak bulunduğu bu çalışmadaki 4-7 yaş arası çocuklarda insidansın 70,3/100000 ile en yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada siyahi hastalarda beyaz ya da Asyalı çocuklara göre daha az sıklıkla HSP görüldüğü bildirilmiştir. Tüm çalışma hastalarında erkek/kız oranı 1.2/1.0 imiş (Gardner-Medwin et al., 2002). 2017 yılında Píram ve ark. tarafından Fransa’da yapılan bir çalışmada yıllık insidans 30/100000 olarak bulunmuştur (Píram et al., 2017, Xu et al., 2022). Liyun Xu ve ark. tarafından 2022 de yayınlanan bir makalede Hırvatistan’da ortalama yıllık insidans 6,79/100000, Birleşik Krallık’ta 6,21–

20,4/100000, Hollanda'da 6,1/100000, güney İsveç'te 17,55/100000, Tayvan'da 12,9/100000 ve Kore'de 55,9/100000 olarak belirtilmiştir (Xu et al., 2022).

Genetik faktörlerin de çevresel faktörler gibi hastalıkta etkisi olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan birçok yayında sağlıklı kontrol gruplarına göre AAA hastalarında HSP'nin daha sık olduğu belirtilmiştir (Ben-Chetrit and Yazici, 2016). İsrail'de yapılan çalışmalardan birinde homozigot AAA gen mutasyonu genel popülasyonda %1-2 iken HSP'li hastalarda %10 olarak tespit edilmiştir (Gershoni-Baruch, Broza and Brik, 2003).

2.2.4 Etyoloji

Henoch-Schönlein purpurası hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir. İmmün kompleks birikiminin, çevresel faktörler, genetik faktörler, çeşitli mikrobiyal patojenler, ilaçlar veya başka bir nedenle tetiklenmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Demircioğlu Kilic and Kasap Demir, 2018, Saulsbury, 2010).

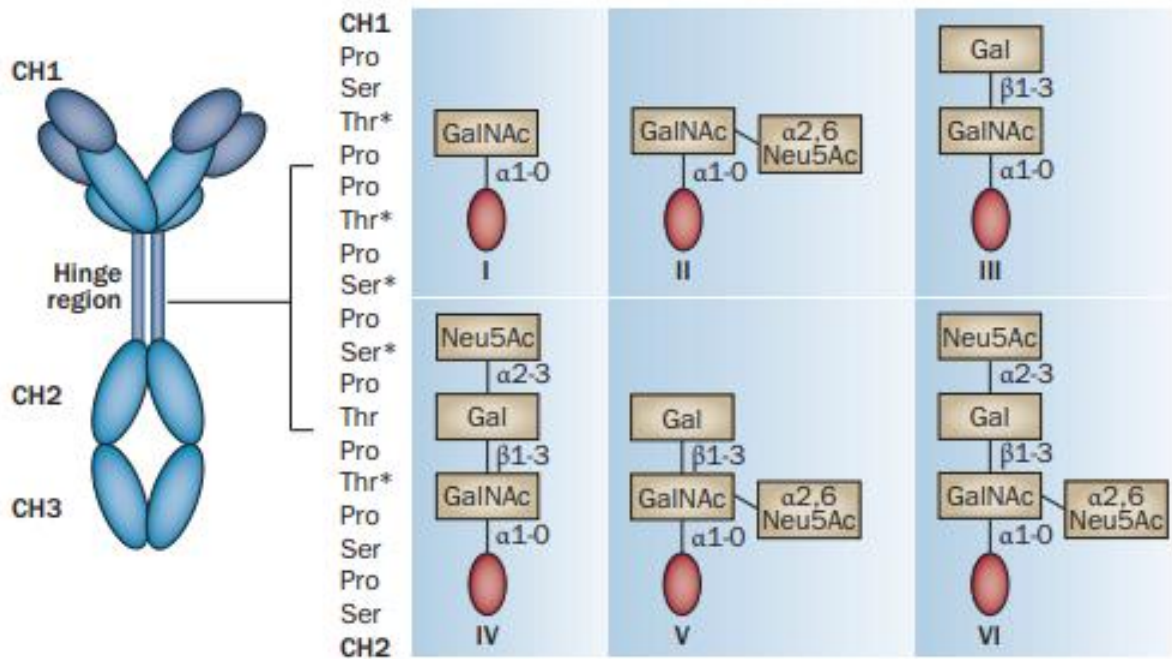
Bakteriyel enfeksiyonlar, virüsler, mikoplazma gibi birçok enfeksiyon etkeni etyolojide bildirilmiştir (Tizard, 1999). Hastaların önemli bir kısmında A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) birlikteliği bulunmaktadır (Saulsbury, 2010). Ancak HSP ile ilişkilendirilen enfeksiyonlar çok çeşitlidir. A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) dışında *Staphylococcus aureus*, *Kingella kingae*, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori*, Pertussis, *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleks, salmonella, shigella, campylobacter, *Mycoplasma pneumoniae*, influenza, Epstein-Barr virüs, Hepatit A, Hepatit B, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Parvovirüs B-19, adenovirüs, varicella, coxsackie virüs ve herpes simplex virüs ile de ilişkilendirilmiştir (Weiss et al., 2010). Çok sayıda enfeksiyöz ajanın ilişkili olması duyarlı kişilerde HSP meydana gelmesi için gerekli olan immünolojik cevabın tetiklenmesi ihtimalini artırır (Weiss et al., 2010). Ayrıca aşılar, besinler ve böcek ısırıkları gibi farklı sebeplerle de tetiklenen HSP vakaları bildirilmiştir (Yılmaz et al., 2009).

Türkiye ve İsrail’de yapılan bazı çalışmalarda AAA’ya neden olan Mediatarian Fever (MEFV) gen mutasyonunun, HSP’li hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Saulsbury, 2010, Gershoni-Baruch, Broza and Brik, 2003). Ayrıca Türkiye, İspanya ve İtalya’da genetik yatkınlıkla ilgili çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA) ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır. HLA-DRB101, HLADRB111 ve HLA-DRB114 alelleri HSP ile ilişkilendirilmiştir (Saulsbury, 2010).

2.2.5 HİSTOPATOJİ

Henoch-Schönlein purpurasının kesin patogenezi hala belirsizdir (Schmitt et al., 2010). Bununla birlikte HSP patogenezinde IgA1 ve IgA2 olarak 2 alt grubu olan IgA önemli rol oynar. Sadece IgA1’in HSP patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. IgA1’in menteşe bölgesindeki molekül N-asetilgalaktozamin’in (GalNAc) serin kalıntılarına bağlanmasıyla O-glikozile edilir. Glikan zincirleri, GalNAc’ye daha fazla galaktoz ilave edilerek ve N-asetilnöraminik asit (NeuNac) ile değişken derecede bağlanarak uzatılabilir (Saulsbury, 2010, Lau et al., 2007). Henoch-Schönlein purpurası nefriti (IgA nefropatisi) ise azalmış galaktozilasyonlu anormal bir IgA glikozilasyon paterni ile karakterizedir. IgA1’in menteşe bölgesinde terminal β 1,3-galaktozil kalıntıları bulunmaz. Bunun IgA üreten periferik B hücrelerinde azalmış β 1,3-galaktozil transferaz aktivitesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Azalmış galaktozilasyon sonucu IgA1 yüzeyindeki N-asetilgalaktozamin (GalNAc) kalıntıları yeni bir antijen oluşturur ve IgG ile kompleks oluşturur. IgG ve galaktoz eksikliği olan IgA1’in dolaşımdaki kompleksleri HSP nefritli hastalarda tespit edilmiştir (Davın and Coppo, 2014). O-bağlantılı glikozilasyon HSP nefriti olmayan çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklara göre HSP nefriti olan çocuklarda daha az sıklıkla saptanmıştır (Saulsbury, 2010, Lau et al., 2007). Ancak HSP’li hastalardaki glikozilasyon eksikliğinin mekanizması halen belirsizdir. Ayrıca IgA1’deki azalmış glikozilasyonun hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemek gerekmektedir ancak şimdiye kadar IgA1 glikozilasyonunda oluşan anormalliğin klinik

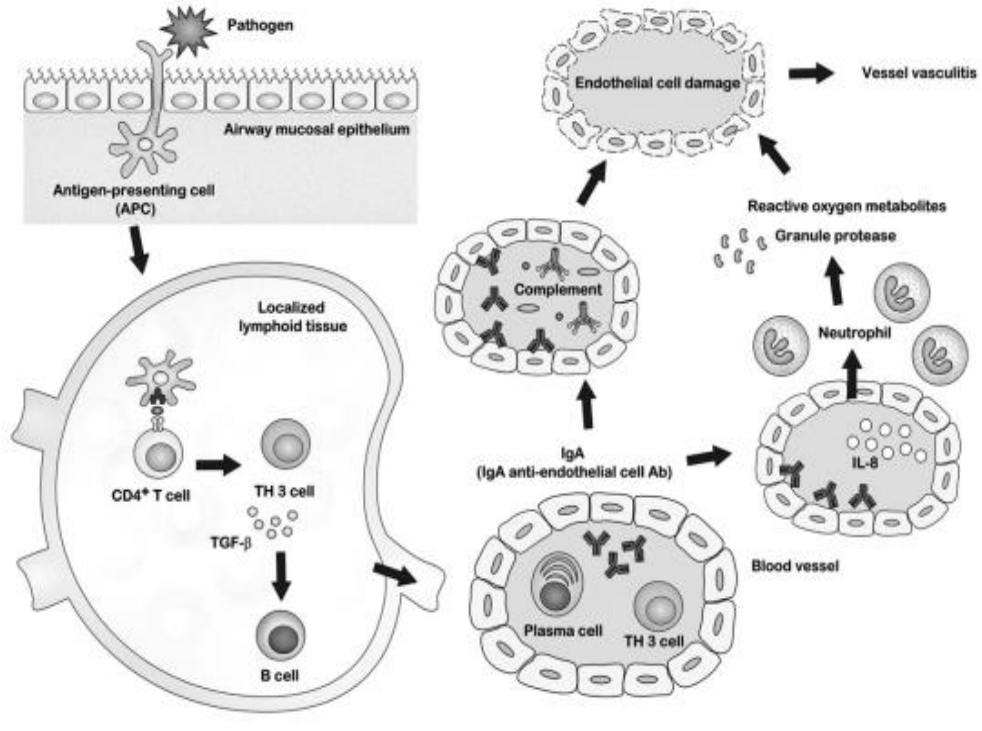
bulgular geçtikten sonra devam edip etmediğine dair bir çalışma yapılmamıştır. IgA1 bağlantı bölgesinin glikozilasyonunda yer alan enzimleri kodlayan genlerde olan polimorfizmin HSP'ye genetik yatkınlığa neden olabilmesi mümkün görülmüştür. Diğer yandan IgA1'in anormal glikozilasyonu sadece hastalığın kendisi veya sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıtların bir neticesi de olabilir. Bu konuyla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir (Lau et al., 2007). Schmitt ve ark. bazı HSP'li hastalarda böbrek mezangiyumunda ve deri damarlarında IgA bağlayıcı özelliği olan streptokok M proteini birikimleri tespit etmiştir (Schmitt et al., 2010). Bazı hastalardaki streptokok enfeksiyonu geçirme öyküsü ile HSP gelişimi arasındaki ilişkiyi bu bulgu doğrulanırsa açıklamaya yardımcı olabilecektir (Saulsbury, 2010, Wu et al., 2009).



Şekil 2. IgA1 O-glikozilasyon bölgeleri ve galaktozilasyon modelleri. IgA1'in menteşe bölgesi, serin ve treonin kalıntılarında altı taneye kadar ana glikozilasyon bölgesi içerir. O-glikanlar, Neu5Ac'ye bağlanabilen Galβ1,3 ile GalNAc oluşturmak için genellikle galaktozamin ile uzatılan bir çekirdek olan GalNAc içerir (CH: Karbonhidrat, Gal: Galaktozamin, NAc: N-asetil, Neu5Ac: a2,6 sialik asit ve/veya a2,3 sialik asit) (Davin and Coppo, 2014).

Wu ve ark. tarafından yayınlanan bir makale HSP patogenezi hakkında ek bilgiler elde etmemizi sağlamıştır. Bu makalede HSP hastalarından nefriti olan ve olmayanlar kıyaslanmış, nefriti olan hastaların kan ve idrar lökotrien B4 (LTB4) seviyelerinin daha yüksek ve lipoksin A4 (LXA4) seviyelerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. LTB4 nötrofillerin kemotaksisini indükleyen güçlü bir nötrofil aktivatörüdür. LXA4 ise nötrofil aktivasyonu ve nötrofil fonksiyonunu inhibe etmekle birlikte interlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi birçok proinflamatuvar sitokinlerin yapımını da inhibe eder. Henoch-Schönlein pururasında ortaya çıkan LTB4 ve LXA4'ü içeren anormalliklerin mekanizması henüz net değildir ancak nötrofillerin HSP patogenezinde olan rolünü açıklamaya yardımcı olabilecek bulgular içerebilir. Yine bu patogenezin aydınlatılması HSP tedavisi için de yenilikler sağlayabilir (Saulsbury, 2010, Yılmaz et al., 2009).

Antijen sunan hücreler mikroorganizmaları ya da onların antijenik yapılarını alarak CD4 pozitif T hücrelerine antijen sunumu yaptıkları lenfoid dokuya taşırlar. Lenfoid dokuda CD4 pozitif T hücrelerinin tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) salgılayan T helper 3 (TH3) alt kümesi oluşur. Aynı antijeni tanıyarak B hücreleri aktive olur ve IgA üreten plazma hücrelerine farklılaşır. Dolaşımdaki bazı IgA antikoru da endotel hücreleri ile çapraz reaksiyona neden olarak alternatif kompleman yolunu aktive eder ve hücrelerde hasara neden olur. IgA aynı zamanda interlökin-8 (IL-8) oluşumunu doğrudan uyarır. Bunun sonucunda reaktif oksijen metabolitleri ve granül proteazlar ile daha fazla endotel hasarına neden olan polimorfonükleer lökositler (PMNL) de aktive olur (Yang et al., 2008) (Şekil 3).

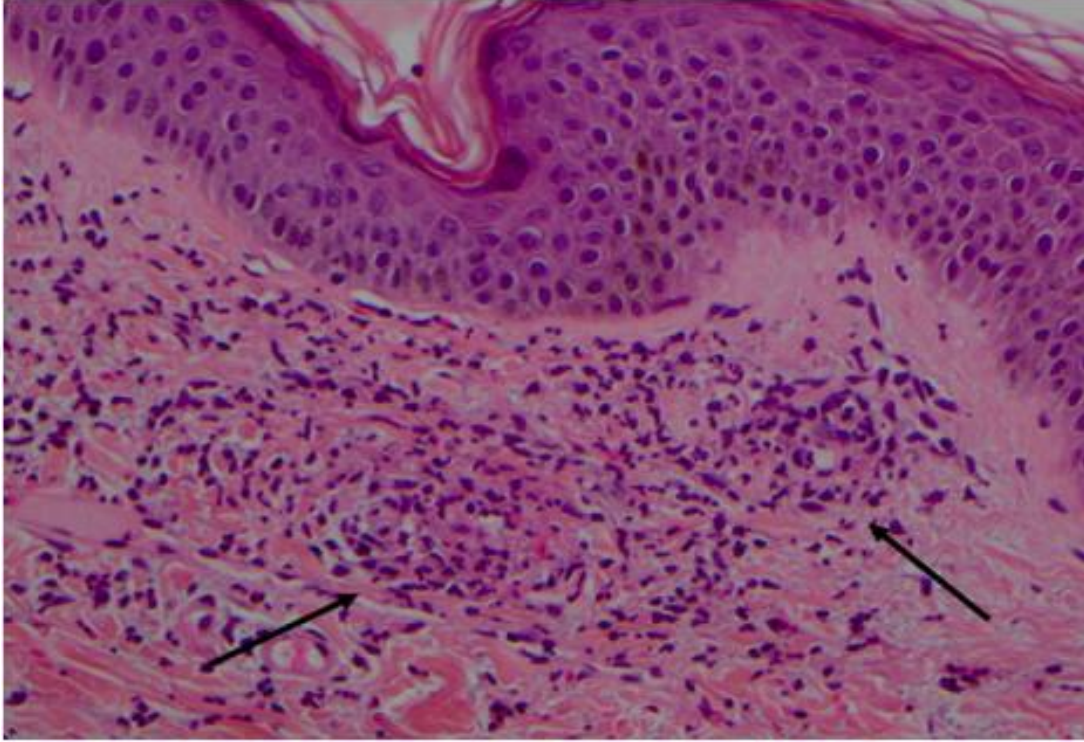


Şekil 3. Henoch-Schönlein purpurasında kompleman sistemi ve inflamatuvar yanıt mekanizması (Yang et al., 2008).

Henoch-Schönlein purpurasına aracılık eden IgA immün deposit birikimleri eritrositlerin ekstravazasyonuna, nötrofillerin dokuya sızmasına ve hasar görmüş nötrofillerden salınan nükleer parçaların birikmesine neden olur. Bunun sonucunda ise küçük ve orta çaplı arterlerin duvarlarında lökositoklastik vaskülit olarak adlandırılan nekroz gelişir. Kriyoglobulinemi ve serum hastalığı gibi başka hastalıklar da lökositoklastik vaskülite neden olabilse de çoğu immünglobulin G (Ig G) içerir, IgA birikimi HSP'nin karakteristik özelliğidir (Ebert, 2008) .

Henoch-Schönlein purpurasındaki lezyonlar kan ve serumun dokuya sızması, iskemi ve daha çok nötrofillerden oluşan inflamatuvar yanıt ile oluşur. Damar dışına sızan kan, ödem ve

inflamasyon sonucu basınç altındaki bölgeler olan bacaklar ve kalçada palpe edilebilir purpura ortaya çıkar (Ebert, 2008) (Şekil 4).

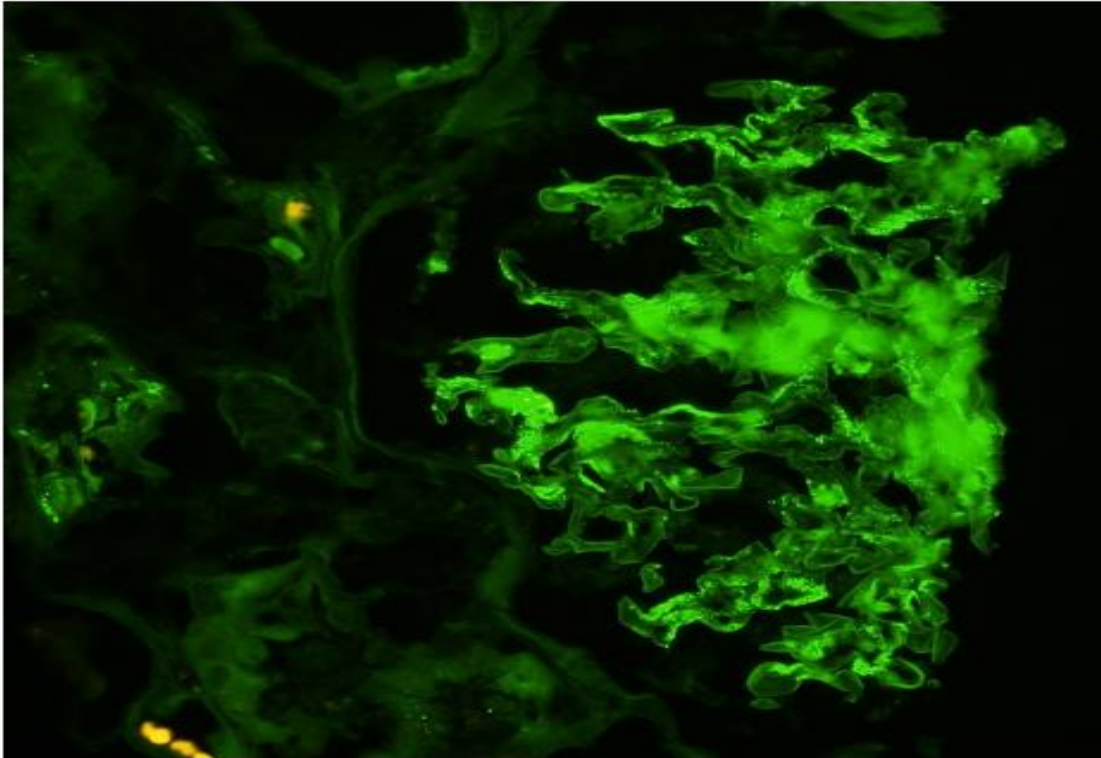


Şekil 4. Henoch-Schönlein purpuralı hastada ciltteki (dermal bölgedeki epidermis altındaki) lökositoklastik vaskülit (Trnka, 2013).

Gastrointestinal sistem kanlanması iyi olduğu için orta büyüklükteki damarları tutan vaskülitlerden genel olarak zarar görmez. Ancak ince bağırsak villüslerinde bulunan kılcıl damar uçlarındaki damar halkalarının etkilenmesi nekroz ile sonuçlanır. Benzer kapiller sistem derinin dermis-epidermis bileşkesi ve kıkırdakta da mevcuttur. Deri, bağırsak ve kıkırdak kılcıl damarlardan difüzyon ile beslendiği için HSP'den en çok etkilenen bölgelerdendir (Ebert, 2008).

Böbrek hasarı ise böbrekten süzülemeyen immün kompleksler nedeni ile oluşur (Ebert, 2008). Henoch-Schönlein purpuralı tüm hastaların, dolaşımlarında düşük molekül ağırlıklı

IgA1 içeren immün komplekslere sahip olduğu, sadece böbrek tutulumu olan hastaların dolaşımlarında ek olarak büyük molekül ağırlıklı IgA1-IgG immün komplekslerinin olduğu bildirilmiştir. Azalmış şekilde glikozillenmiş IgA1 molekülleri, galaktoz eksikliği olan IgA'ya özgü IgG antikorları ile immün kompleksler oluşturur. Bu kompleksler hepatik reseptörlere bağlanıp hücre içine alınamaz ve yıkılamaz. Dolaşımdaki IgA immün kompleksleri artar ve renal mezangial hücrelerde birikebilir. Bunun sonucunda alternatif yol ya da lektin yolları ile kompleman sistemi aktive olur. Biriken immün kompleksler mezangial hücreleri aktive eder. Makrofaj ve lenfositlerin proliferasyonu, inflamatuvar ve profibrinojenik sitokinlerle kemokinlerin salınması mezangial hücre proliferasyonu ve matriks genişlemesine neden olur (Chen and Mao, 2015).



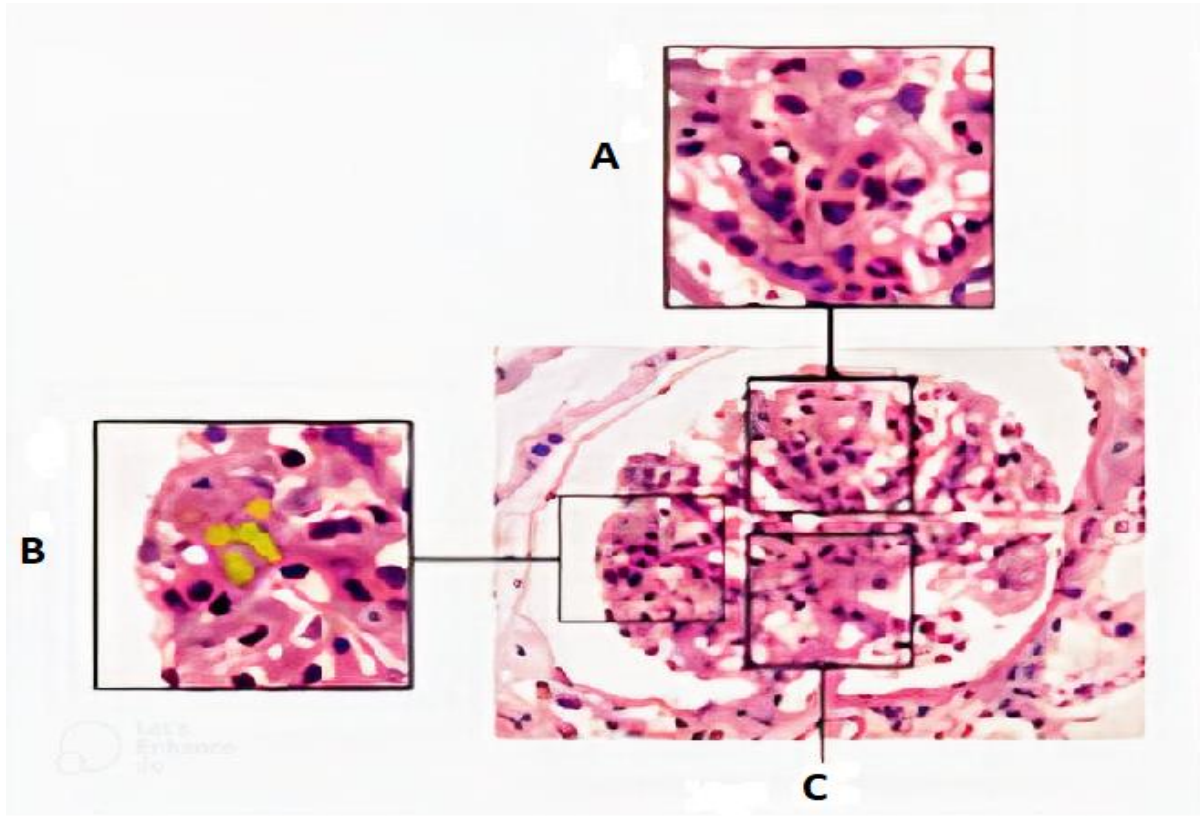
Şekil 5. Henoch-Schönlein purpurası nefritli hastada etkilenen glomerül mezangiumundaki IgA granüler birikiminin immünofloresan boyanması (Khor et al., 2022).

Henoch-Schönlein purpurası nefritinin (HSPN) başka olası mekanizmaları da vardır. Henoch-Schönlein purpurası nefritli hastaların %20-30'unda boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesi mevcuttur ve A grubu streptokok antijeni olan nefritle ilişkili plazmin reseptörünün (NAPlr) de bazı HSP nefritlerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Chen and Mao, 2015). Ayrıca eozinofil aktivasyonu ve alfa düz kas aktin molekülünün renal ekspresyonunun da nefrit oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (Namgoong, Lim and Kim, 1997, Chen and Mao, 2015, Kawasaki et al., 2008, Hetland et al., 2017).

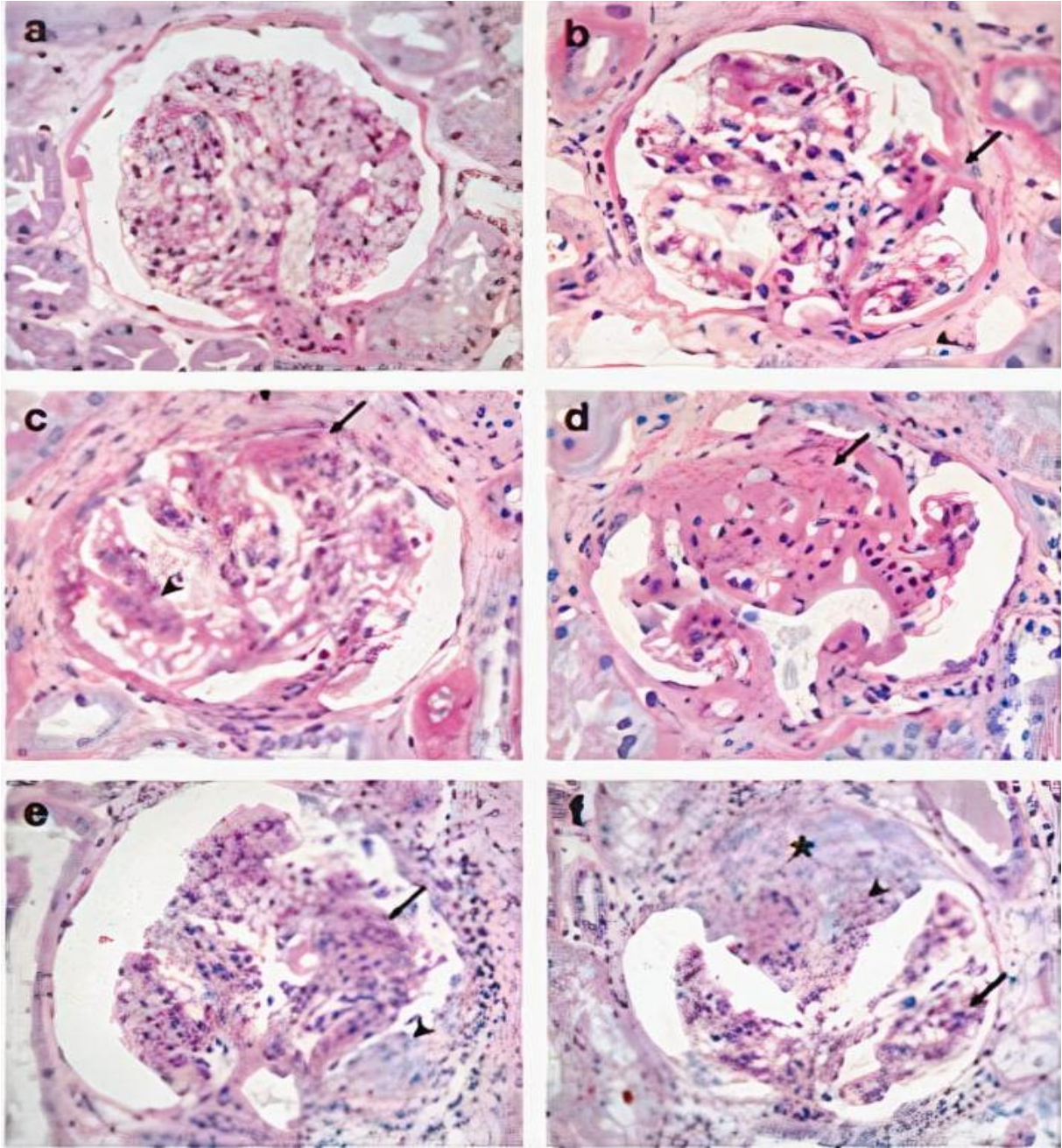
Henoch-Schönlein purpurası nefritinin değerlendirilmesinde biyopsi altın standarttır. Biyopsi sonuçlarına göre 2007 yılında The International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) tarafından 1977 yılına kadar uzanan böbrek biyopsi verileri ile evrelendirme yapılmıştır. ISKDC sınıflaması mezangiyal proliferasyon, hücresel kresent varlığı ve sayısına göre oluşturulmuştur. Daha sonradan erişkinlerdeki biyopsi bulgularının sınıflandırılması ile ek olarak IgA nefropatisinin Oxford sınıflandırılması oluşturulmuştur. Çocuk ve erişkinlerde biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılmaya başlanmıştır. ISKDC sınıflamasından daha kapsamlı olan Oxford sınıflaması yalnızca mezangiyal hiperselüliteyi değil, beraberinde endokapiller proliferasyon, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis veya tübüler atrofi bulgularını da içerir (Clave et al., 2021). Oxford sınıflamasına göre HSP nefritinin histopatolojik sınıflaması Tablo 5' de verilmiştir (Yılmaz et al., 2013).

Tablo 2. Oxford sınıflaması (Yılmaz et al., 2013).

Değişkenler	
Mezangiyal hiperselülarite skoru: MO M1	Glomerüllerin %50'si ve daha azında mezangiyal hücre artışı var Glomerüllerin %50'sinden daha fazlasında mezangiyal hücre artışı var
Endokapiller hiperselülarite: E0 E1	Yok Var
Segmental glomerüloskleroz / adezyon: S0 S1	Yok Var
Tübüler atrofi / interstisyel fibrozis: T0 T1 T2	Tübüllerin $\leq$ %25'ini etkilemişse Tübüllerin % 26-50'sini etkilemişse Tübüllerin $\geq$ %51'ini etkilemişse



Şekil 6. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde mezangiyal hiperselülite görünümü (40x büyütmede, periyodik asit Schiff ile boyanmış) A) İnflamatuar hücreleri gösteren endokapiller hiperselülite segmenti (Mezangiyal skorlama için kullanılmamalıdır). B) Orta derecede mezangiyal hiperselülite görünümü. Mezangiyal hücre çekirdeklerinin oluşturduğu kümeler sayılmalıdır. Glomerül en çok hücre içeren lobüle göre puanlanmaktadır (sarı renkli gösterilen çekirdekler). C) Perihiler ve merkezi mezangiyal alan (Mezangiyal skorlama için kullanılmamalıdır) (Working Group of the International Ig et al., 2009).



Şekil 7. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde glomerülde proliferasyon ve skleroz içeren alanlar (40x büyütmede, periyodik asit Schiff ile boyanmış). a) Normal glomerül (ışık mikroskopunda). b) Segmental skleroz olmadan bölgesel yapışma (ok) (Skorlama amacıyla değerlendirilen segmental skleroz alanlarına dahil edilmelidir). c) Segmental skleroz (ok), orta derecede mezangiyal hiperselülarite gösteren segmental skleroz (ok ucu). d) Belirgin segmental glomerüloskleroz gelişmiş glomerül (ok) (Mezangiyal skorlama için kullanılmamalıdır). e) Yaygın mezangiyal hiperselülarite (ok) ve glomerüler alanda %10-25'lik kısımda hücresel hil oluşumu (ok ucu). f) Yaygın olmayan mezangiyal hiperselülarite (ok), segmental endokapiller hiperselülarite (ok ucu) (skorlama amacıyla kullanılmamalıdır), glomerüler alanda %25-50'lik kısımda hücresel hil oluşumu(yıldız) (Working Group of the International Ig et al., 2009).

2.2.6 KLİNİK BULGULAR

Henoch-Schönlein purpurası multiple organ tutulumu ile seyreden sistemik bir vaskülitir. Klasik bulguları; trombositopenik olmayan palpable purpura, artrit ve artralji, karın ağrısı ve böbrek tutulumudur (Trnka, 2013). Klinik bulgular değişik şekillerde de karşımıza çıkabilir. İlk klinik bulgular genellikle purpura ve eklem ağrısıdır. Serebral vaskülit, interstisyel pulmoner hemoraji ve testiküler hemoraji gibi bulgular HSP'nin daha nadir görülen klinik bulgularıdır (Gomez et al., 2020).

Klinik bulgular günler hatta haftalar içinde ortaya çıkabilir (Trnka, 2013) .

2.2.6.1 Cilt Bulguları

Henoch-Schönlein purpuralı tüm çocuklarda cilt tutulumu görülür (Trnka, 2013). Döküntü en yaygın olarak peteşi ve purpura ile başlar. Lezyonların çoğu 1 cm'den küçüktür ancak eritematöz, maküler ya da ürtikeryal döküntüler de görülebilmektedir. Döküntüler birleşip ekimoza, büllöz ya da nekrotik lezyonlara da dönüşebilir (Gedalia, 2004).

Purpura karakteristik olarak yerçekiminin etkisi ile alt ekstremiteler, kalçalar ve ön kolların ekstansör yüzeylerindeki basınç noktalarında simetrik olarak görülür. Hastaların üçte birinden fazlasında gövde ve üst ekstremitelerde de döküntü görülür (Trnka, 2013, Hetland et al., 2017). İki yaşın altındaki çocuklarda cilt döküntüsü klasik dağılım bölgelerinde görülmeyebilir ve tanı için cilt biyopsisi gerekebilir (Gedalia, 2004). Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülitte görüldüğü gibi, küçük kan damarlarında perivasküler parçalanmış inflamatuvar hücre çekirdekleri ve lümen içi trombüsler görülür (Gedalia, 2004).

Cilt döküntüleri yavaş yavaş geriler ve yaklaşık iki hafta içinde kaybolur. Birkaç gün ya da birkaç hafta sonra tekrar ortaya çıkabilir. %10 kadar vakada bir yıl içinde ya da daha sonra tekrar döküntüler ortaya çıkabilmektedir (Gedalia, 2004). Hemorajik cilt lezyonları kaybolduysa

da hemosiderin birikintileri nedeni ile cilt rengi haftalarca bozuk kalabilir (Hetland et al., 2017) (Şekil 8).



Şekil 8. Henoch-Schönlein purpuralı hastada cilt döküntüsü: palpa edilebilir purpura (Trnka, 2013)

2.2.6.2 Eklem ve Kas Bulguları

Hastaların dörtte üçünde artrit ya da artralji şeklinde eklem tutulumu görülür (Trnka, 2013). Cilt döküntüsünden sonra %78'lere varan oranlarla en sık görülen bulgu eklem tutulumudur (Wang et al., 2016).

Eklem tutulumunda genel olarak dört ve daha az sayıda eklem (oligoartriküler) tutulumu vardır. Diz, ayak bileği, kalça gibi alt ekstremitedeki büyük eklemler daha sık etkilenir. Belirgin olarak periartiküler şişlik, ağrı, sıcaklık ve hassasiyet mevcuttur, nadiren eklemden sıvı da

görülebılır (Trnka, 2013, Leung, Barankin and Leong, 2020). Eklem tutulumu sonucu hareket kısıtlılığı gelişebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Artrit sonucu eklemde deformasyon görülmez, birkaç haftada sekel bırakmadan iyileşir (Trnka, 2013, Leung, Barankin and Leong, 2020). Hastalığın tekrarladığı durumlarda, hastalık süresince artrit veya artralji nüks edebilir (Gedalia, 2004).

Miyozit nadir de olsa HSP'li hastalarda bildirilmiştir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

2.2.6.3 Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal tutulum %50 ile %75 hastada görülür ve %10 ile %20 hastada purpura başlangıcından önce görülebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Karın ağrısı genellikle yemeklerden sonra artan şekilde ve kolik tarzdadır. Künt karın ağrısı şeklinde görülür. Genellikle batında yaygın ağrı ile hassasiyet şeklindedir ama epigastrik ve periumblikal bölgede lokalize ağrı şeklinde de olabilir. Bulantı ve kusma yaygın olarak görülür. Hematemez ve meleno da eşlik edebilir. Gaitada makroskopik kan görülmesi ince bağırsak tutulumundan ziyade vaskülitin kolonu etkilediği durumlarda görülür. Gastrointestinal semptomlar daha çok proksimal ince bağırsak duvarındaki damar tıkanıklığı sonucu gelişen enfarkta bağlı olarak submukozal hemoraji ve ödem oluşması ile meydana gelir (Leung, Barankin and Leong, 2020, Trnka, 2013).

Hastalığın en sık görülen ve en ciddi gastrointestinal komplikasyonu hastaların %3-4'ünü etkileyen invajinasyondur. İnvajinasyon genel popülasyonda tipik olarak ileo-kolik bölgede görülmesine rağmen HSP'li hastaların %60 ında ileum ile sınırlı şekilde görülür. İnvajinasyonda klinik olarak hastalarda kolik tarzda şiddetli karın ağrısı ve kusma görülür. Daha az sıklıkla görülen diğer ciddi gastrointestinal komplikasyonlar; bağırsakta gangren

gelişmesi, bağırsak perforasyonu ve masif kanama, hemorajik asit, akut taşsız kolesistit ve akut pankreatittir (Hetland et al., 2017, Leung, Barankin and Leong, 2020).

Protein kaybettiren enteropati hastaların %3'ünde görülebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Gastrointestinal belirtiler olmadan da hastalarda gaitada gizli kan ve alfa-1 antitripsin pozitifliği görülebilir (Jauhola et al., 2010).

2.2.6.4 Böbrek Bulguları

Böbrek bulguları hastaların yaklaşık %40-50'sinde görülür. Hastaların yaklaşık %97'sinde böbrek bulguları hastalık başlangıcından sonraki ilk 4 hafta ile 3 ay içerisinde görülür. Böbrek tutulum bulguları çok değişkendir ve en yaygın olarak glomerülonefrit görülür. Mikroskobik ya da daha az sıklıkla makroskobik hematüri şeklinde görülen idrar bulguları en yaygın bulgulardır ancak genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle hastalar hematüri açısından idrar tetkiki ile taranmalıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020). Proteinüri değişken derecelerde görülür ve şiddetli nefrotik sendrom şeklinde de ortaya çıkabilir (Trnka, 2013). Diğer görülebilen bulgular arasında hipertansiyonlu akut nefrit bulunmaktadır. Nadiren renal kolik görülen vakalar da bildirilmiştir. Hastalarda sebat eden hematüri ve proteinüri görülmesi son dönem böbrek hastalığı gelişme ihtimalinin kestirilebilmesi açısından anlamlıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Böbrek fonksiyonları HSP'li hastalarda çoğu zaman normaldir ancak belirgin renal bozulmanın eşlik ettiği ilerleyici glomerülonefrit bazı hastalarda görülebilir (Trnka, 2013). Henoch-Schönlein purpurası nefriti çocukluk çağında görülen glomerülonefritlerin yaklaşık %10-15'lik kısmını oluşturur ve klinik seyri genellikle iyidir. Ancak %1-3 hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. (Tudorache et al., 2015). Nefrit riskini arttıran faktörler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Nefrit riskini artıran faktörler (Leung, Barankin and Leong, 2020).

1) Gastrointestinal kanamanın eşlik ettiği şiddetli karın ağrısı
2) Başlangıç yaşının 5 yaş üzerinde olması
3) Skrotal tutulum
4) Obezite
5) Bir aydan uzun süre sebat eden purpura
6) Yüksek serum IgA düzeyleri
7) Yüksek C- reaktif protein (CRP) düzeyleri
8) Azalmış serum C3 düzeyleri

Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda böbrek tutulumu klinik olarak Meadow tarafından düzenlenen MEADOW klasifikasyonuna göre değerlendirilir (Meadow et al., 1972). Tablo 4'te MEADOW klasifikasyonu gösterilmiştir.

Tablo 4. MEADOW renal tutulum klasifikasyonu (Meadow et al., 1972).

Evre 1: Mikroskobik hematüri
Evre 2: Makroskobik hematüri
Evre 3: Persistan hafif proteinüri (20 mg/m ² /saat'ten az) ve/veya hematüri
Evre 4: Nefritik sendrom (hematüri, glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma, ödem, oligüri, hipertansiyon)
Evre 5: Nefrotik sendrom (40 mg/m ² /saat ve üzerinde proteinüri, ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi)
Evre 6: Karışık nefritik ve nefrotik sendrom

*GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

Henoch-Schönlein purpurası nefritinin (HSPN) çok çeşitli bulgularla karşımıza çıkabiliyor olmasından dolayı klinisyenler tedavi seçimi konusunda zorluklar yaşamaktadır. Klinikte görülen şiddetli bulgular ve histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi bile

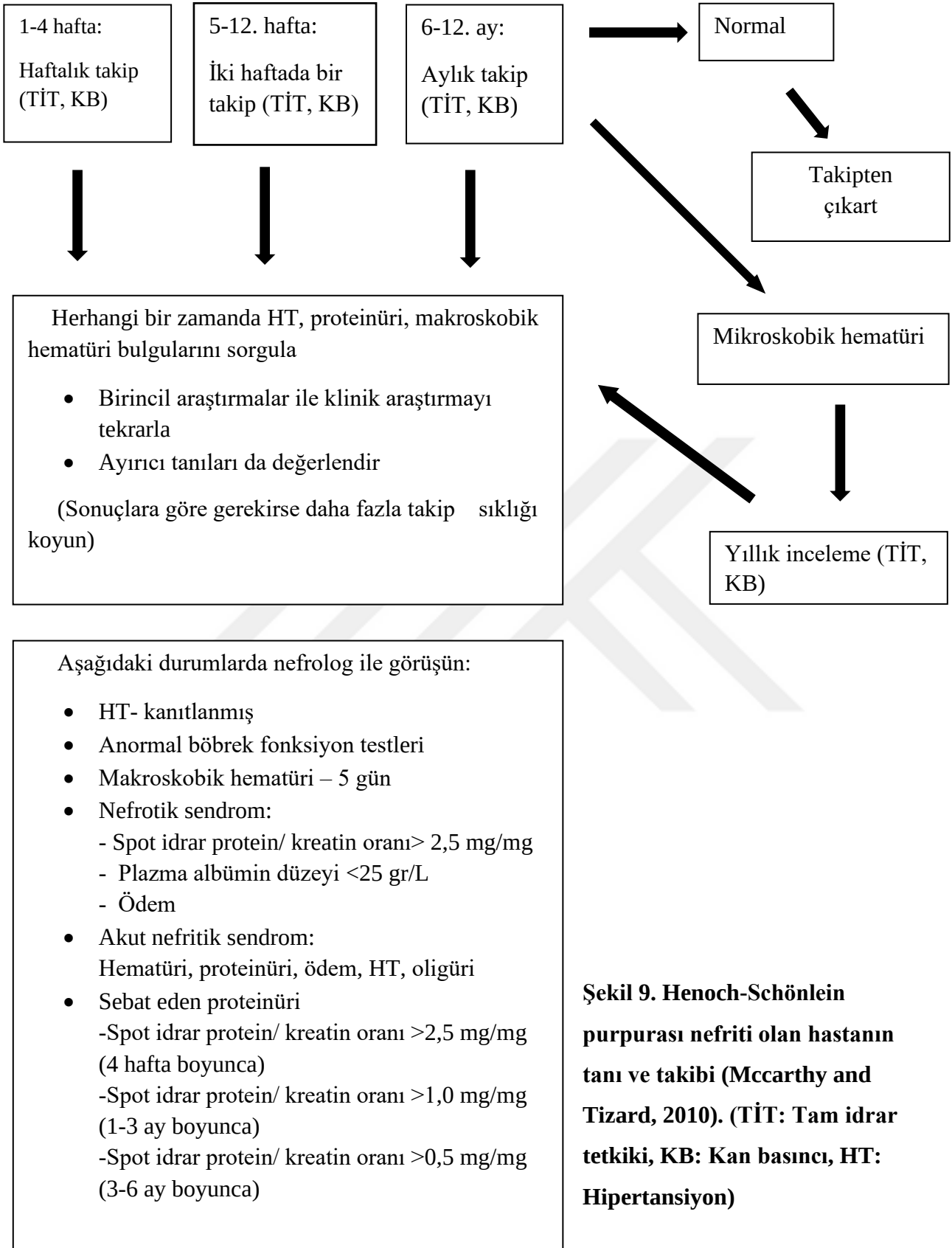
gelişebilecek nefrit için öngörü oluşturmamaktadır. Ciddi klinik bulguları olan hastalarda bile tamamen iyileşme görülebilir. Bu nedenle tedavi seçiminde yol gösterici olabilmesi için histopatolojik değerlendirmeler yapılabilir. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde renal biyopsi endikasyonları Tablo 5'te verilmiştir (Mccarthy and Tizard, 2010).

Tablo 5. Henoch-Schönlein purpurası nefritinde renal biyopsi endikasyonları (Mccarthy and Tizard, 2010).

1) Başlangıç döneminde akut böbrek yetersizliğinin veya nefritik sendromun olması
2) Dört hafta boyunca devam eden, normal böbrek fonksiyonu ile birlikte nefrotik sendrom olması
3) 4-6 hafta arası süren nefrotik düzeyde proteinüri (idrar protein/kreatinin >2,5 mg/mg) olması (Kendiliğinden düzelmeyen)
4) Üç aydan daha fazla süren proteinüri (idrar protein/kreatinin >1,0 mg/mg) olması
5) Artmış kreatinin düzeyleri, hipertansiyon veya oligürinin olması

Henoch-Schönlein purpuralı hastaların başvuru anında idrar tetkikleri normal olsa bile ilk 6 ay boyunca belirli aralıklarla idrar tetkikinin tekrar edilmesi gerekir. Anormal idrar testi bulguları %97 hastada bu süre içinde gelişir. İdrar tetkiki ile birlikte üre ve kreatinin değerlerinin de takibi gerekmektedir. Altı ay boyunca idrar tetkiki normal olan hastalar takipten çıkarılabilir ancak üre ile kreatinin değerleri açısından takip etmeye devam etmek gerekebilir (Narchi, 2005).

Henoch-Schönlein purpuralı tüm hastalarda, tanı anından sonra nefriti olanları belgelemek amacıyla takip sıklığı ve yapılması gereken tetkikler için, Dal Hothi ve Bristol Pediatric tarafından geliştirilen kılavuzlardan uyarlanan algoritma Şekil 9'de verilmiştir (Narchi, 2005).



2.2.6.5 Diğer Genitoüriner Sistem Bulguları

Henoch-Schönlein purpurasının diğer genitoüriner sistem bulguları arasında skrotum ve testislerin ağrılı şişlikleri yaygın olarak bildirilmiştir. Bu bulgulardan başka üretrit, mesane içi kanama, epididimoorşit veya orşit, priapizm, spermatik damarların trombozu da klinik bulgulara eşlik edebilir. Bazı vakalarda döküntüler başlamadan önce glans penis, sünnet derisi ve penis shaftının tutulumu, skrotumda şişlik ve ağrı şikâyeti olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Ancak bu vakalarda klinik bulgular penis yapısında kalıcı hasar bırakmadan konservatif yöntemler ile kendiliğinden geçmiştir. Genitoüriner sistem bulguları sıklığı ise net olarak bilinmemektedir (Ferrara et al., 2007). Raporlanan skrotal tutulum bulguları ise %2 ile %38 arasında değişmektedir (Ben-Sira and Laor, 2000).

2.2.6.6 Solunum Sistemi Bulguları

Henoch-Schönlein purpurasının tanı ve takibi sırasında akciğer tutulumu oldukça nadir görülür. Tek vaka raporları ve birkaç küçük vaka serisi şeklinde bildirilen vakalar vardır (Nadrous et al., 2004, Di Pietro et al., 2019). Ancak klinik şiddeti değişik şekillerde olabilir. Genelde subklinik seyredir. Akciğer yetmezlik bulguları olmadan, solunum fonksiyon testlerinin hastalığın aktif döneminde bozulması şeklinde görülür. Bu bulguların da hastalığın seyri sırasında alveolokapiller membranda IgA içeren immün komplekslerin birikmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Granüler immün kompleks birikimi, interstisyel nötrofil infiltrasyonu (akut inflamasyon), fibrin birikimi ve bunun sonucunda gelişen fibrinoid nekroz nedeniyle alveoler duvarda kalınlaşma oluşur. İnterstisyumda nükleer artıklar bulunabilir ki bu lökositoklastik reaksiyona işaret eder (Di Pietro et al., 2019).

Bu hipotezi, diffüz alveoler hemorajiden ölen hastaların otopsi bulguları desteklemektedir. Diffüz alveoler hemorajide akciğer ödemi ile karakterize, intraalveoler hemoraji, interstisyel fibrozis, arteriyollerde nötrofilik infiltrasyon oluşur. Bunun sonucunda da

alveol duvarı, septa ve kapiller duvarda nekroz gelişir. İmmün kimyasal incelemelerde ise alveoler septa boyunca IgA'nın granüler şekilde birikmiş olduğu gösterilmiştir ki bu da immün patogenezi destekler. Diffüz alveoler hemoraji pediatrik hasta grubunda nadir görülür ancak diffüz alveoler hemorajisi olan hastaların %95'inde böbrek tutulumu mevcuttur (Di Pietro et al., 2019).

2.2.6.7 Santral Sinir Sistemi Bulguları

Henoch-Schönlein purpurası tanılı 14 hastadan birinde nörolojik komplikasyon olduğu tahmin edilmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi ve davranışsal değişiklikler (irritabilite, hiperaktivite, apati, duygu-durum bozukluğu) şeklinde hafif beyin hasarı bulguları %30'a yakın HSP'li çocukta bildirilmiştir (Leung, Barankin and Leong, 2020). Nöbetler şeklinde bulgu veren beyin hasarı, konfüzyon, görsel ve işitsel anormallikler, ataksi, fokal nörolojik defisit hastaların %2 ile %8'i kadarında bildirilmiştir. Daha seyrek olarak periferik nöropati, fasiyal sinir hasarı, miyelopati, intrakraniyal kanama, subaraknoid kanama, subdural hematoma, serebral venöz tromboz, iskemi, dejeneratif beyaz cevher hastalığı, Guillain-Barre sendromu, ataksi, EEG bozuklukları, posterior reversible ensefalopati ve hemipleji vakaları bildirilmiştir (Shen et al., 2017, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008, Leung, Barankin and Leong, 2020, Hetland et al., 2017).

Henoch-Schönlein purpurası ile ilişkili ensefalopati diyebilmek için; hastanın tipik palpa edilebilir cilt döküntüsü ile başvurması ve santral sinir sistemi bulgularının Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), diğer bağ dokusu hastalıkları, metabolik hastalıklar ile intrakraniyal enfeksiyonlar nedeni ile olmadığının dışlanması gerekmektedir (Shen et al., 2017).

Henoch-Schönlein purpurası ile ilişkili ensefalopatinin patogenezi tam olarak henüz anlaşılamamıştır. Henoch-Schönlein purpurası bir vaskülit olduğu için beyindeki küçük kan damarlarını etkileyerek endotel hücrelerinde hasar ve mikrotrombüse neden olabilir. Oluşan

hipoksik-iskemik beyin hasarı serebral ödem ve vasküler geçirgenliği artırarak beyin kanamasına yol açabilir (Shen et al., 2017). Ölümle sonuçlanan HSP hastalarının yapılan beyin biyopsilerinde perivasküler hücre infiltrasyonu, damar duvarında IgA birikimi şeklinde lökositoklastik vaskülit bulguları bildiren yayınlar mevcuttur (Murakami et al., 2008) .

2.2.6.8 Diğer Sistem Bulguları

Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda kardiyak tutulum nadir görülmektedir. Ancak görüldüğünde çoğu zaman hayati tehlike oluşturan tutulumlardır. Literatürde daha çok çocuk ve erişkin yaş gruplarına ait vaka sunumu şeklinde çalışmalar bulunmaktadır. Ölümle sonuçlanan kardiyak tutulumu olan bazı hastalardan alınan biyopsilerde küçük damarlarda lökositoklastik vaskülit ve nekroz gösterilmiştir (Bloom et al., 2018).

Miyokardiyal iskemi ve/veya miyokard infarktüsü, tam kalp bloğu, bradikardi, miyokardit, mitral ve pulmoner kapak yetmezliği, koroner arterlerde dilatasyon HSP’li hastalarda görülebilen kardiyak bulgulardandır. Kardiyak tutulumu olan hastalarda Kawasaki Hastalığı ve Akut Romatizmal Ateş ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanmalıdır (Lutz et al., 2009, Bloom et al., 2018).

Nadiren de olsa episkleral damar tıkanması, üveit ve keratit gibi göz bulguları bazı hastalarda bildirilmiştir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

2.2.7 Laboratuvar Bulguları

Henoch-Schönlein purpurası tanısı için özgül kan testleri bulunmamaktadır (Trnka, 2013, Leung, Barankin and Leong, 2020).

Henoch-Schönlein purpurası düşünülen hastada vaskülit açısından da değerlendirmek için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları, koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, gaitada gizli

kan, tam idrar tetkiki (TİT) istenmelidir. Akut faz reaktanları yüksek olabilir. Bazı hastaların hemogram değerlerinde lökositoz ($10000/m^3$ üzerinde lökosit sayısı) görülebilmektedir. Trombosit sayıları normal ya da artmış olabilir (Yang, Yu and Chiang, 2014, Weiss, 2012). Hemogramda gastrointestinal sistem kanaması, akut nefrit veya inflamasyon nedenleri ile anemi görülebilir (Tizard, 1999).

Karaciğer enzimleri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin tetkiklerinin istenmesi karaciğer ve böbrek tutulumunu değerlendirmek için gerekir (Weiss, 2012). Yüksek serum kreatinin ve kan üre değerleri HSP nefriti nedeni böbrek yetmezliğini, serum total protein ve albümin değerlerindeki azalma ve $1\text{ g}/m^2/gün$ değerinden fazla proteinüri nefrotik sendromu düşündürür (Leung, Barankin and Leong, 2020). Serum albümin değerleri idrar tetkikinde proteinüri olmadan da, hastaların karın ağrısı olmasa bile bağırsak tutulumuna bağlı protein kaybı nedeni ile düşük olabilir (Hetland et al., 2017).

Düşünülen vaskülit çeşidine göre anti nükleer antikor (ANA), anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) gibi tetkikler de hastalardan istenebilir (Weiss, 2012). Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) immün floresan (IFA) görüntüsüne göre 2 çeşide sahiptir. Flöresans görünüm nötrofillerin nükleusları etrafına yoğunlaşmış ise perinükleer yani P-ANCA (miyeloperoksidaza karşı antikor geliştiği için diğer adıyla MPO-ANCA) pozitif denir. Flöresans sitoplazmada yoğunlaşmış ise sitoplazmik yani C-ANCA [Proteinaz-3'e (PR-3) karşı antikor geliştiği için diğer adıyla PR3-ANCA) pozitifdir denir (Weiss, 2012, Özdemir et al., 2012). Anti nükleer antikor (ANA) çoğu zaman negatiftir ve C3-C4 değerleri genellikle normal sınırlar içinde tespit edilir (Yang, Yu and Chiang, 2014).

Henoch-Schönlein purpuralı her çocuktan tanı anında ve takiplerinde, nefritik sendrom açısından tarama amaçlı, mutlaka idrarda kan ve protein varlığının değerlendirilebilmesi için tam idrar tetkiki (TİT) istenmelidir. İdrar mikroskopisi de bakılarak idrardaki dismorfik eritrositler ve eritrosit silenderi varlığı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Tam idrar tetkikinde

protein pozitifliği olan hastalardan sabah ilk idrarda protein/kreatinin ölçümü ya da 24 saatlik idrarda protein düzeyi ölçümü ile proteinüri açısından değerlendirme yapılmalıdır (Trnka, 2013).

Total IgA değerlerinin ölçülmesi tanıyı doğrulamaz ve prognozu değerlendirmek için fayda sağlamaz. Ancak eksik galaktoz içeren IgA1 serum seviyelerinin nefriti olan ve olmayan hastaları ayırt etmek amacıyla kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Trnka, 2013).

Henoch-Schönlein purpuralı hastalar arasında koagülasyon bozukluğu bildirilen çok az vaka bulunmaktadır. Rutin koagülasyon testleri olan kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) genellikle normal olarak sonuçlanır. Faktör XIII düzeylerinde hafif azalma, kapiller dirençte hafif düşüş, kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluğu, Faktör VIII ve homosistein değerlerinde yükselme, von-Willebrand faktör antijen yüksekliği bazı hastalarda görülebilmektedir (Topaloglu et al., 2008, Gedalia, 2004). Özellikle Faktör XIII aktivitesinin düşük olduğu hastalarda gastrointestinal sistem tutulumunun daha şiddetli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Gedalia, 2004). D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri hastalığın aktivite bulgusu olarak yüksek seyredebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020). Son zamanlarda HSP'nin aktif hastalık döneminde serum trombomodülin ve endotelin-1 yüksekliğinin olduğu, bu nedenle de hastalığın aktivitesi ile ciddiyeti konularında yol gösterici olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (Gedalia, 2004).

Gaita gizli kan (GGK) testi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları olsun ya da olmasın tüm hastalardan istenmelidir. Semptomlar olmadan da GGK pozitifliği saptanabilir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

2.2.8 Radyolojik Bulgular

Karın ağrısı olan ve yapılan fizik muayenede hassasiyet tespit edilen hastalara ayakta direkt batın grafisi (ADBĞ) ve batın ultrasonografisi (USG) mutlaka yapılmalıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020). Ayakta direkt batın grafisi ile perforasyon ve ileus bulguları değerlendirilebilirken, batın USG ile bağırsak duvarı kalınlaşması başta olmak üzere dilatasyon, ileus, hematoma, batın içi serbest sıvı, invajinasyon, perforasyon, bağırsak infaktı ve bağırsak iskemisi bulguları değerlendirilebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020, Connolly and O'halpin, 1994).

Bazı hastalarda döküntüler başlamadan önce veya döküntüden sonra skrotal şişlik ve ağrı olabilir. Bu durumda skrotal USG çekilerek testis torsiyonunun dışlanması gerekmektedir. Henoch schönlein purpurasında skrotum tutulumunun ultrasonografik bulguları; epididimde genişleme, skrotal cilt kalınlaşması ve hidrosel şeklindedir. Testis torsiyonunu dışlamak için Doppler USG çekilmelidir. Epididimoorşitte testiste belirgin büyüme yoktur ve testis kan akımı normaldir. Testis torsiyonunda ise testis kan akımı azalmaktadır (Connolly and O'halpin, 1994, Ben-Sira and Laor, 2000).

Santral sinir sistemi klinik bulguları görülen hastalarda beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve özellikle magnetik rezonans görüntüleme (MRG) anormallikleri tespit edebilmek için faydalı olacaktır (Shen et al., 2017).

2.2.9 Tanı

Henoch-Schönlein purpurası tanısı için kesinleşmiş laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı hastanın kliniğine göre konulur. Tanı ile ilgili çeşitli kriterler ortaya konulmuştur. İlk olarak 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology, ACR) dört özellikten oluşan tanı kriterleri yayınlamıştır (Mills et al., 1990, Ozen et al., 2010). Hastalık

tanısında Amerikan Romatoloji Derneği tanı kriterlerinin duyarlılığı %87,1 ve özgüllüğü %87,7'dir (Ozen et al., 2010).

Tablo 6. Henoch-Schönlein purpurası için Amerikan Romatoloji Derneği Tanı Kriterleri (Mills et al., 1990)

Aşağıdaki 2 ya da daha fazla kriterin bir arada olması
1)Tanı sırasında 20 yaşından küçük olması
2)Trombositopeni olmadan palpa edilebilir purpura görülmesi
3)Karın ağrısı (yaygın, yemeklerden sonra artan) veya genellikle kanlı ishal içeren tanısı konmuş bağırsak iskemisi
4)Arteriol veya venüllerin duvarlarında histolojik olarak granülositlerin gösterilmesi

2005 yılında Pediatrik vaskülit çalışma grubu Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (European League Against Rheumatism, EULAR) literatür taraması ve fikir birliği ile yeni sınıflama kriterleri oluşturmuştur. Daha sonrasında ise EULAR ile Pediatrik Romatoloji Uluslararası Denemeler Organizasyonu (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) geniş ölçekli veri tabanı incelemesi ve istatistiksel doğrulama yaparak 2008 yılında Ankara'da Henoch-Schönlein purpurası tanı kriterlerini Mutabakat Konferansı'nda tanımlamıştır. EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterlerinin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %87'dir (Ozen et al., 2010). EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterleri Tablo 7'de verilmiştir (Ozen et al., 2010).

Tablo 7. EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterleri

1) <u>Purpura ya da peteşi</u> : Trombositopeni olmadan palpe edilebilir purpura şeklinde, özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak döküntü bulunması (zorunlu kriter) ❖ Bu kritere ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az bir ve üzerinde kriterin eşlik ediyor olması
2) <u>Abdominal ağrı</u> : Öykü veya fizik muayene ile değerlendirilen, akut başlangıçlı, yaygın kolik tarzında ağrı olması. İnvajinasyon ve gastrointestinal kanamayı da içerebilir.
3) <u>Akut başlangıçlı artrit</u> (eklem şişmesi, eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı) veya artralji (eklemde şişlik olmadan eklem ağrısı)
4) <u>Böbrek tutulumu</u> : Proteinüri>0,3 gram/24 saat ya da sabah alınan ilk idrar örneğinde spot idrar albümin/kreatinin oranının >0,3 mg/mg olması ya da mikroskopik hematüri veya santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede sahada 5 adetten fazla eritrosit ya da kırmızı kan hücre silendirlerinin görülmesi veya dipstik yöntemi ile iki pozitif ve üzerinde kan reaksiyonu olması
5) <u>Histopatoloji</u> : IgA depolanmasının görüldüğü tipik lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit

Histopatolojik tanı amaçlı cilt biyopsisi erişkinlerde sık yapılmasına rağmen çocuklarda nadiren yapılır. Atipik klinik bulguları olan şüpheli vakalardan cilt biyopsisi yapılarak lökositoklastik vaskülit bulguları olan IgA ve C3 depolanmalarının araştırılması amaçlanır (Saulsbury, 1999, Mills et al., 1990, Ozgur Kasapçopur, 2002).

2.2.10 Ayırıcı Tanı

Henoch-Schönlein purpurası birçok organı etkileyip bazı yaygın belirtiler gösterdiği için ayırıcı tanısı kapsamlıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Purpura ayırıcı tanısında; immün trombositopenik purpura, ilaçlara bağlı trombositopeni, viral enfeksiyonlar, kemik iliği infiltrasyonları, ilaç reaksiyonları, çocuk istismarı, Kasabach-Meritt sendromu, kriyoglobulinemi, hipersensitivite vaskülit, hemolitik üremik sendrom, lösemi, dissemine intravasküler koagülopati (DİK), pıhtılaşma faktörlerinin

eksikliği, infantın akut hemorajik ödemi, meningokoksemi, riketsiyal hastalıklar, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Wegener granülomatozis, Churg-Strauss sendromu, Gardner-Diamond sendromu düşünülmelidir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Artrit ve artralji şikayeti ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda; toksik sinovit, Juvenil romatoid artrit, septik artrit, akut romatizmal ateş, Sistemik Lupus Eritematozus, Serum hastalığı, psöriazis, eklem travması düşünülmelidir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Akut karın ağrısı ile gelen hastada ayırıcı tanıda; karın bölgesine travma, gastroenterit, konstipasyon, apandisit, mezenterik lenfadenit, intestinal obstrüksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalık, düşük tehditi, ektopik gebelik, ovaryan/testiküler torsiyon, orak hücreli anemi krizi, pankreatit düşünülmesi gerekir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Hematüri ile gelen hastanın ise ayırıcı tanısında; Poststreptokokal glomerülonefrit (PSGN), Primer IgA nefropatisi, üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem travması, fındıkkıran sendromu, interstisyel nefrit, hiperkalsiüri, renal taş, üreter taşı, hemolitik üremik sendrom (HÜS), akut tübüler nekroz, polikistik böbrek, böbrek tüberkülozu, hemorajik sistit, Alport sendromu, Benign familyal hematüri (ince bazal membran hastalığı), Wilms tümörü ve karsinomlar gibi maligniteler düşünülmelidir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

2.2.11 Tedavi

Henoch-Schönlein purpurasında hastalığın seyri genellikle iyi huyludur. Kendini çoğunlukla sınırlayan bir hastalıktır. Çoğu zaman hastanede yatış gerekmez (Yang et al., 2005). Hastalığın seyri sırasında tedavilerin etkinliğine dair net bir kanıt yoktur (Tizard, 1999). Uzun süreli komplikasyonu olan böbrek hasarı dışındaki diğer bulguların çoğunlukla hastalığın doğası gereği kendiliğinden geçtiği kabul edilmektedir. Bu nedenle böbrek tutulumu, gastrointestinal tutulum, pulmoner hemorajik tutulum veya beyin hasarı gibi ciddi organ

tutulumu olan durumlar dışında tedavideki amaç hızlı semptomatik rahatlamadır (Tizard and Hamilton-Ayres, 2008, Roberts et al., 2007).

Şiddetli gastrointestinal kanama, şiddetli karın ağrısı, beyin hasarı bulguları, akciğer tutulum bulguları olan hastalar yakın takip ve tedavi için, akut böbrek yetmezliği, nefritik sendrom, inatçı proteinüri, hızlı kötüleşen böbrek fonksiyonları olan hastalar böbrek biyopsisi için, bağırsak perforasyonu ya da mezenterik arter infaktı olan hastalar cerrahi için hastaneye yatırılmalıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Temelde destekleyici tedavi dışında bir şey gerekmez. Bununla birlikte ciddi böbrek ve böbrek dışı organ tutulumu olan hastalarda anti-inflamatuvar ilaçlar, steroidler, immünsüpresif ilaçlar, intravenöz immünglobulin (IVIG), plazma değişimi, tonsillektomi gibi terapötik tedavi yaklaşımları mevcuttur ancak randomize kontrollü çalışmalar sınırlı sayıda olduğu için sonuçlar hakkında net bir öngörü elde etmek zordur. Vaskülit tedavilerinde biyolojik ajanların faydalarını gösteren çok sayıda yayın olmasına rağmen bu ajanların HSP ya da HSP nefritinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Bununla birlikte anti-TNF (infliksimab veya etanercept), anti-CD 20 (rituksimab) ve anti-IL 1 (anakinra) gibi ilaçların, ilaca dirençli ciddi HSP hastalarında potansiyel kullanımı olduğunu düşündüren yayınlar bulunmaktadır ancak tedavideki faydaları henüz net görülmemiştir (Dillon, 2007).

Destekleyici tedavinin temelini iyi hidrasyon, semptomatik ağrı kesici verilmesi ve komplikasyon gelişimi açısından izlem oluşturmaktadır. Eğer oral olarak yeterli hidrasyon sağlanamazsa intravenöz sıvı tedavisi verilebilir. Parantral beslenme uzun süreli şiddetli abdominal tutulumu olan hastalar hariç gerekmez (Trnka, 2013, Roberts et al., 2007).

Cilt lezyonları genel olarak uzun vadeli etkiler bırakmadan kendi kendine sınırlar ve spesifik tedavi gerektirmez. Ancak tekrarlayabilirler. Dirençli olabilen büllöz lezyonların steroid tedavisine iyi yanıt verdiği dair yayınlar mevcuttur. Tekrarlayan cilt döküntülerinin

önlenmesinde ve büllöz döküntülerin tedavisinde düşük doz (1 mg/kg/gün) prednizolon verilebilir. Ayrıca steroidlere bağlı yan etkilerden korunmayı sağlayan, miyeloperoksidaz inhibisyonu ile anti-inflamatuar etki gösteren Lepra ilacı dapsonun da faydaları gösterilmiştir. Ancak dapson cilt lezyonlarından korurken böbrek hastalığı üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Pürin sentez inhibitörü olan azotiyopirin de büllöz lezyonların tedavisinde kullanılabilir (Oni and Sampath, 2019, Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008). Kolşisin de uzun süreli cilt lezyonları ve eklem hastalıklarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Tizard and Hamilton-Ayres, 2008, Allali et al., 2016). Reye sendromu riski nedeniyle aspirin kullanımında dikkatli olunmalıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Eklem ağrısı genellikle ibuprofen gibi steroid olmayan anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlarla tedavi edilir. Genel olarak NSAİİ'lar gastrointestinal sistem (GİS) kanaması riskini arttırmaz. Ancak aktif GİS kanaması öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (Leung, Barankin and Leong, 2020, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008). Sık olmamakla birlikte ciddi vakalarda steroidler de kullanılmıştır. Böbrek tutulumu varlığında ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise NSAİİ verilmemelidir. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç verilmesi gerekiyorsa aldığı sıvı, kan basıncı, böbrek fonksiyon testlerini yakından izlemek gerekmektedir (Tizard and Hamilton-Ayres, 2008, Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009). Alt ekstremitelerde ödem ve ağrı varlığında istirahat ve elevasyon önerilir. Kaşıntı ve anjionörotik ödem varlığında antihistamikler faydalı olmaktadır (Wyatt and Hogg, 2001).

En sık karın ağrısı şeklinde görülen gastrointestinal sistem tutulumu hastaların yaklaşık %50-75'inde görülür. Hafif ve kısa süreli karın ağrıları tedavi gerektirmeyebilir (Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009, Oni and Sampath, 2019). Gastrointestinal kanama, iskemik bağırsak tutulumu olan hastalar, şiddetli karın ağrısı ve tekrarlayan karın ağrısı olan hastalarda yaklaşık 2 haftalık 1-2 mg/kg/gün oral steroid tedavisi verilebilir. Oral tedaviyi tolere edemeyen ve hayati tehlike içeren durumlarda ise intravenöz metil prednizolon tedavisi uygulanabilir.

Steroid tedavisi alan hastalar steroid tedavisi almayan hastalara göre ilk 24 saatte %14 ile %44 arası tedaviye yanıt verirler. 72. Saatten itibaren ise hastaların %75'inde steroid tedavisine iyi yanıt alınmaktadır (Oni and Sampath, 2019, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008). İskemik bağırsak tutulumunda metil prednizolon tedavisi ile cerrahi tedaviye gerek kalmadan iyileşme görüldüğüne dair son zamanlarda yayınlar mevcuttur (Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009).

Gastrointestinal tutulum olarak invajinasyon görülen vakalarda steroid tedavisi sonrası spontan redüksiyon görülebilir. İleo-kolik invajinasyonda düzeltme için hava ya da kontrast madde lavmanı kullanılabilir. Ancak hastaların yarısından fazlasında invajinasyon ince bağırsaklarda görüldüğünden kontrast ya da hava lavmanı faydalı olmaz. İnce bağırsaklar vaskülit nedeni ile ödemli ve hemorajik olduğu için perforasyon riski mevcuttur. Hava ya da kontrast madde lavman ile düzeltilemeyen invajinasyon varlığı, 24 saat içinde kendiliğinden düzelmeyen ileo-ileal tip invajinasyon ve bağırsak perforasyonu gelişmesi durumunda cerrahi müdahale gerekmektedir (Lai, 2010).

Böbrek tutulumu olmayan hastalarda oral kortikosteroidlerin erken uygulanmasının, böbrek tutulumunda ilerlemeyi engelleme, yavaşlatma ya da son dönem böbrek yetmezliği gelişimini engelleme gibi bir faydası olduğuna dair kanıt yoktur. Ancak şiddetli nefriti olan ya da persistan proteinüri şeklinde böbrek tutulumu olan hastalarda SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe-Avrupa'da Pediatrik Romatoloji için Tek Merkez ve Erişim noktası) grubu tarafından ilerlemeyi önlemek ve/veya sekonder glomerüler hasarı sınırlandırmak için kortikosteroidlere ek olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) verilmesi önerilmektedir. Kalıcı ya da artan proteinürisi olan ve renal biyopside nefrit tespit edilen HSP'li hastalarda steroid tedavisine ek olarak immünsüpresif tedavi de verilmesi ile proteinüri ve nefrit bulgularında gerileme olduğuna dair yayınlar mevcuttur (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Mikroskobik hematürisi olan, 5 günden kısa süren makroskobik hematürisi olan veya 1 gr/kg/gün'den daha az proteinürisi olan hastalarda tedavi uygulanmasına gerek olmamaktadır. Takiplerinde proteinüride artma veya böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin değerlerinde yükselme olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılması ve sonucuna göre tedavi planlanması önerilmektedir. 1 gr/kg/gün'den fazla proteinürisi olan, nefrotik sendrom gelişen, böbrek biyopsisinde kresentik glomerülonefrit tespit edilen hastalara üç günlük pulse IV metil prednizolon tedavisi, ardından 1 ay süre ile günlük tek doz şeklinde 30 mg/m² oral prednizolon ve daha sonraki 2 ay ise süre ile gūnaşırı 30 mg/ m² oral prednizolon tedavisi verilmesi önerilmektedir (Davin, 2011, Kanaan et al., 2011, Nast et al., 1987).

Üç aylık steroid tedavisine rağmen yanıt alınamayan nefritli hastalarda siklofosfamid, siklosporin, azotiyopirin, IV immünglobulin, plazmaferez gibi tedaviler de verilebilir (Nast et al., 1987, Kanaan et al., 2011). Son dönem böbrek yetmezliğı gelişen hastalarda ise renal transplantasyon yapılması gerekebilir (Roberts et al., 2007).

İntrapulmoner kanama, skrotal ödem, orşit, serebral vaskülit görülen hastalarda oral steroid veya intravenöz steroid tedavisi yan etki potansiyellerine de dikkat edilerek verilebilir. Ayrıca Avrupa SHARE grubu, yaşamı tehdit eden durum ya da organ tutulumu olan hastalarda steroidlerle birlikte sitotoksik immünsüpresanların da (azotiyopirin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid gibi) tedavide düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir (Leung, Barankin and Leong, 2020).

Tablo 8. Henoch-Schönlein purpurası tanılı hastalarda önerilerin tedavi yönetimi
(Roberts et al., 2007) (NSAİİ: Steroid olmayan antiinflatuar ilaç, KS: Kortikosteroid,
IV: İntravenöz)

HSP klinik bulgusu	Destekleyici bakım	NSAİİ	Kısa süreli oral KS	IV KS	IV pulse KS	KS + İmmünsüpresif ilaçlar	Plazmaferez
Hafif semptomlar	✓						
Döküntü ve artrit	✓	✓					
Döküntü ve hafif ödem	✓						
Döküntü ve ciddi ödem	✓		✓				
Ciddi kolik tarzı karın ağrısı	✓		✓				
Herhangi bir şekilde karın ağrısı, bulantı ve kusma	✓			✓			
Skrotum ve testis tutulumu	✓		✓				
Nefrotik düzeyde proteinüri	✓				✓		
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	✓					✓	✓
Pulmoner hemoraji	✓					✓	✓

2.2.12 Prognoz

Henoch-Schönlein purpuralı çocukların çok büyük bir kısmında semptomlar ve klinik bulgular 4 ay içerisinde kendiliğinden düzelir. Hastaların üçte birinde tekrarlayan purpura, eklem ağrısı, hematüri atakları görülebilir ancak genellikle daha hafif seyreder (Trnka, 2013, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008). Genel prognoz iyi olmakla birlikte %1 oranından az hastada mortalite riski ve %1 oranından az hastada son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme riski bulunmaktadır (Tizard, 1999, Trnka, 2013).

Hastalarda nörolojik bulgular görülmezse erken dönem komplikasyonlar genel olarak kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem bulgularına bağlı olarak gelişir. Uzun dönem komplikasyonların ise tamamına yakını böbrek tutulumuna bağlı olarak gelişir (Oni and Sampath, 2019).

Henoch-Schönlein purpurasında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimi için kötü prognostik faktörler birçok yayında belirtilmiştir (Tizard and Hamilton-Ayres, 2008, Garcia-Porrúa et al., 2001, Chen and Carlson, 2008, Wang et al., 2018, Ozgur Kasapçopur, 2002). Bu risk faktörleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörleri

1) Hastanın 7 yaştan büyük olması
2) Sık tekrarlama olması
3) Dirençli purpura olması
4) Tanı sırasında dirençli ateşi olması
5) Santral sinir sistemi tutulumunun olması
6) Tanı anında yüksek kreatinin seviyeleri olması
7) Tanı anında hematüri olması
8) Nefrotik sendrom (1 gr/m ² /gün'den fazla proteinüri)
9) Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksek olması
10) Tanı anında anemi olması
11) Faktör XIII düzeyinin düşük olması
12) Hipertansiyon varlığı
13) Tanı anında yüksek IgA ve düşük IgM düzeylerine sahip olması
14) Biyopsinin Membranoproliferatif glomerülonefrit ya da hızlı ilerleyen glomerülonefrit histopatolojisinde olması

2.3 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.3.1 Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) en sık doğu Akdeniz ülkelerinde olmak üzere dünyada en sık görülen monogenik, oto inflamatuvar, tekrarlayan periyodik ateş sendromudur. Akut faz reaktanlarında yükseklik, tekrarlayan ateş ve kendi kendini sınırlayan peritonit, perikardit, plörit ve/veya sinovit ataklarının, bazen de erizipel benzeri deri döküntüsünün eşlik ettiği bulgular görülür (Ozen and Batu, 2015, Zadeh, Getzug and Grody, 2011). Ailesel Akdeniz ateşi olan hastalar enfeksiyonları, akut apandisit, kolesistiti, artriti ve birçok hastalığı taklit eden nonspesifik klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, hastalar gereksiz cerrahi müdahalelere maruz kalabilir. Tedavi edilmeyen AAA'lı hastalarda amiloid birikimine bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), malabsorbsiyon, büyüme ve gelişme geriliği, infertilite gelişebilir (Zadeh, Getzug and Grody, 2011). Tıbbi, psikososyal ve ekonomik açıdan hastalığın erken tespiti ve tedavisi önemlidir. Oral kolşisin tedavisi ile epizodik ataklar ve komplikasyonlar önlenabilmektedir (Zadeh, Getzug and Grody, 2011).

2.3.2 Tarihçe

Ailesel Akdeniz ateşi uzun süredir bilinen bir hastalık olsa da ilk kez 1908'de Janeway ve Mosenthal tarafından 6 yaşında Yahudi bir kız çocuğunda tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şeklinde tanımlanmıştır. Alerji uzmanı Siegal tarafından Yahudi hastaların bir derlemesi yapılarak 'benign paroksismal peritonit' olarak tarif edilmiştir. Hastalık olarak ilk tanımı ise 1948'de Reimann tarafından yapılmış, daha sonra 1955'te ise Sohar ve ark. tarafından famial Mediterranean fever (FMF) (Ailesel Akdeniz ateşi-AAA) olarak tanımlanmıştır. 1972'de kolşisinin semptomlar üzerindeki etkisi ve amiloidoz gelişimini engellediği tanımlanmıştır.

1992’de AAA ilişkili genetik anormalliğin 16. kromozomda olduğu, 1997’de ise sorumlu gen bölgesi tanımlanmıştır (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.3 Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi çeşitli etnik gruplarda tanımlanmakla beraber en sık Araplar, Ermeniler, Türkler, Yunanlılar, İtalyanlar, Persler, Kuzey Afrika yahudileri (Fas, Tunus, Cezayir), Sefarad Yahudileri ve Askenazi Yahudilerinde (İspanya kökenli Yahudiler) tanımlanmıştır. Bununla birlikte Akdeniz dışı kökene sahip olan saf Japon, Çinli, Afrikalı ve Güney Amerikalı bireylerde de tanımlandığı için bir dışlama kriteri sayılmamalıdır. Bunların tersine sahra altı Afrika, Etiyopya, Yemen, İskandinav ülkeleri, Güney Asya, Hindistan, Tayland gibi bölgelerde AAA rapor edilmemiştir (Zadeh, Getzug and Grody, 2011).

Türkiye yaklaşık 1:400 ila 1:1000 arasında görülme sıklığı ile dünyada en sık AAA görülen ülkelerden biridir. Türkiye’de yaklaşık 100000’den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. İsrail’de ise 1:1000’den biraz fazla görülme sıklığı ile yaklaşık 10000 AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ermenistan ise 1:5000 görülme sıklığı ve yaklaşık 6000 AAA hastası ile AAA’nın en yaygın olduğu 3. ülke olarak tahmin edilmektedir (Ben-Chetrit and Touitou, 2009).

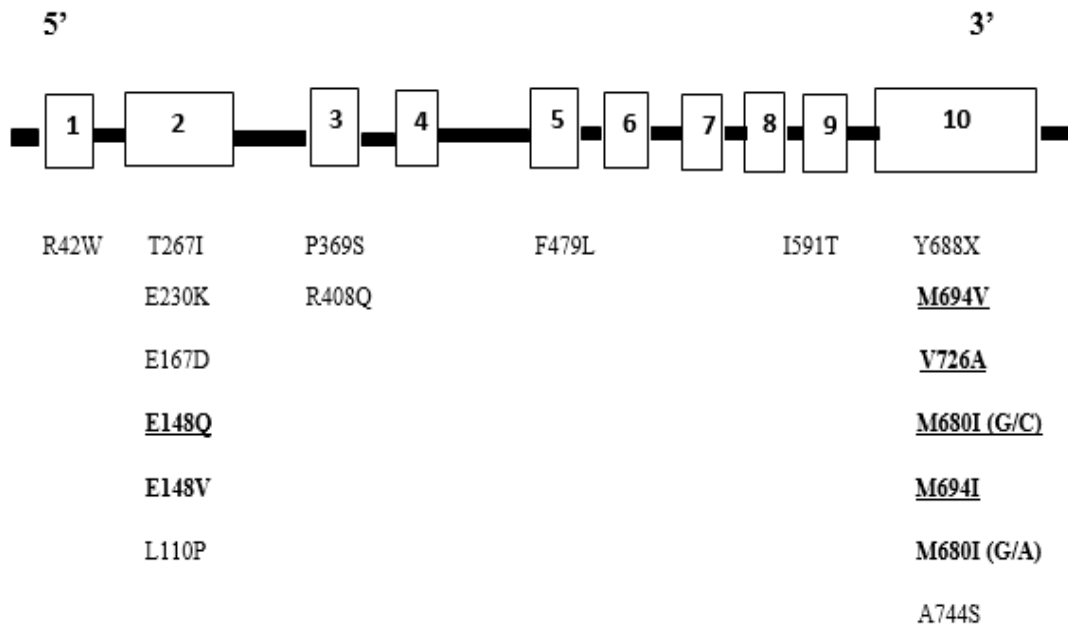
Cinsiyet dağılımı açısından; erkek cinsiyette sıklığı biraz daha fazladır (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.4 Etyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi, oto inflamatuvar hastalıklar grubundandır. Otozomal resesif katılım gösterdiği bilinen bir hastalıktır (Vernon, 2020). Ancak otozomal dominant kalıtımı da mevcuttur (Booth et al., 2000, Kniffin, 2006). Nokta mutasyon sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

Mediterranean fever (MEFV) geni 10 ekzondan oluşmaktadır. Bilinen yaklaşık 300 adet mutasyon çeşidi bulunmaktadır. Ailesel Akdeniz ateşinde en sık E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, M694V, K695R, V726A, A744S, R761H varyantları görülür. Bunların %80'i ekzon 10 üzerinde diğerleri ise ekzon 2, 3, 5 ve 9'da bulunmaktadır. Birçok mutasyon tek nükleotid değişiklikleri şeklinde missense mutasyon olarak bilinen nokta mutasyonlar şeklindedir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Giancane et al., 2015).

Mediterranean fever (MEFV) gen mutasyonlarının gen üzerindeki dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Mediterranean fever (MEFV) gen mutasyonlarının gen üzerindeki dağılımı (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Touitou, 2001)

Ailesel Akdeniz ateşinin sık görülmediği toplumlarda bu mutasyonlar nadirdir. Orta Doğu bölgesindeki toplumlarda ise AAA vakalarının %80'ninden fazlasından M694V, M694I,

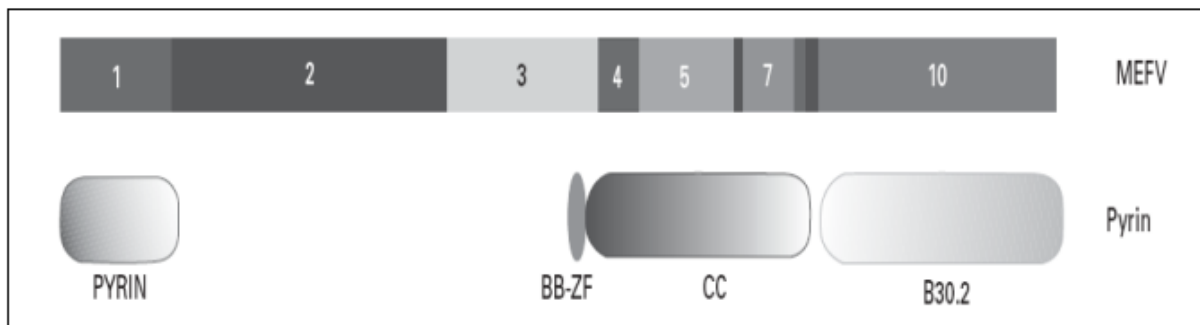
M680I, E148Q ve V726A mutasyonları sorumludur. Yiğit ve ark.'nın 2012'de Türk çocukları ile yaptığı çalışmada, Altamimi ve ark.'nın da 2022'de Ürdünlü çocuklarla yaptıkları çalışmada R202Q mutasyonu da AAA için destekleyici olarak bulunmuştur (Altamimi et al., 2023, Yigit et al., 2012). Diğer yandan >%10'dan fazla taşıyıcı oranına sahip E148Q'nun mutasyon değil daha çok bir polimorfizm olduğuna ve AAA fenotipine neden olmadığına dair yayınlar da mevcuttur. Mutasyon DNA dizisi üzerinde meydana gelen, Mendel kurallarına göre kalıtılan ve bir bozulmuş ürün, hastalık ya da fenotipe neden olan kalıcı değişiklikler olarak adlandırılırken, polimorfizm ise Mendel kurallarına göre kalıtılmakla birlikte bir patolojiye neden olmayan ve toplumda %1'den daha sık görülen DNA dizisindeki nukleotid değişimleridir (Şahin, Aras and Sayitoğlu, 2013). E148Q varyantını polimorfizm olarak değerlendiren yayınlar otozomal geçiş gösteren AAA geninin iki mutasyona sahip olması gerektiğini belirtmektedir ancak AAA fenotipindeki hastaların %30'unda ikinci mutasyon gösterilememiştir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Ayrıca 2005'te Topaloğlu ve ark. Türk çocukları ile yaptıkları çalışmada, E148Q için homozigot mutasyona sahip olan hastaların farklı klinik tablolara sahip olup çoğunun semptomatik olduğunu ve bu hastalara kolşisin tedavisi başlanması gerektiğini belirtmişlerdir (Topaloglu et al., 2005).

Hastalar aynı genotipe sahip olsa da farklı fenotiplere sahip olabilirler. Bundan diğer düzenleyici genler, epigenetik ve çevrenin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çevre etkisini tanımlamak için Avrupa'ya giden AAA hastalarından Doğu Akdeniz'den olanların daha hafif hastalık seyri göstermesi ya da Türk hastalardan Avrupa'da yaşayanlarda AAA'ya bağlı amiloidozun Türkiye'de yaşayan Türk'lere göre daha az görülmesi gösterilebilir (Ozen et al., 2009, Schwabe and Peters, 1974).

2.3.5 Fizyopatoloji

Ailesel Akdeniz ateşi otoinflamatuvar hastalıklar grubundandır. Öncelikle primer immün sistem etkilenir. Monogenetik kalıtım gösteren AAA'da genlerdeki mutasyonlar inflamazom olarak adlandırılan çoklu protein komplekslerinin aktivitesinde artmaya neden olur (Ozkurede and Franchi, 2012, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). İnflamazomlar asıl olarak kaspaz-1 enzimini aktive ederek IL-1 β salınımında kontrolsüz artışa neden olur. Ailesel Akdeniz ateşi gibi otoimmün hastalıklarda da IL-1 β kontrolsüz salınımı mevcuttur (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

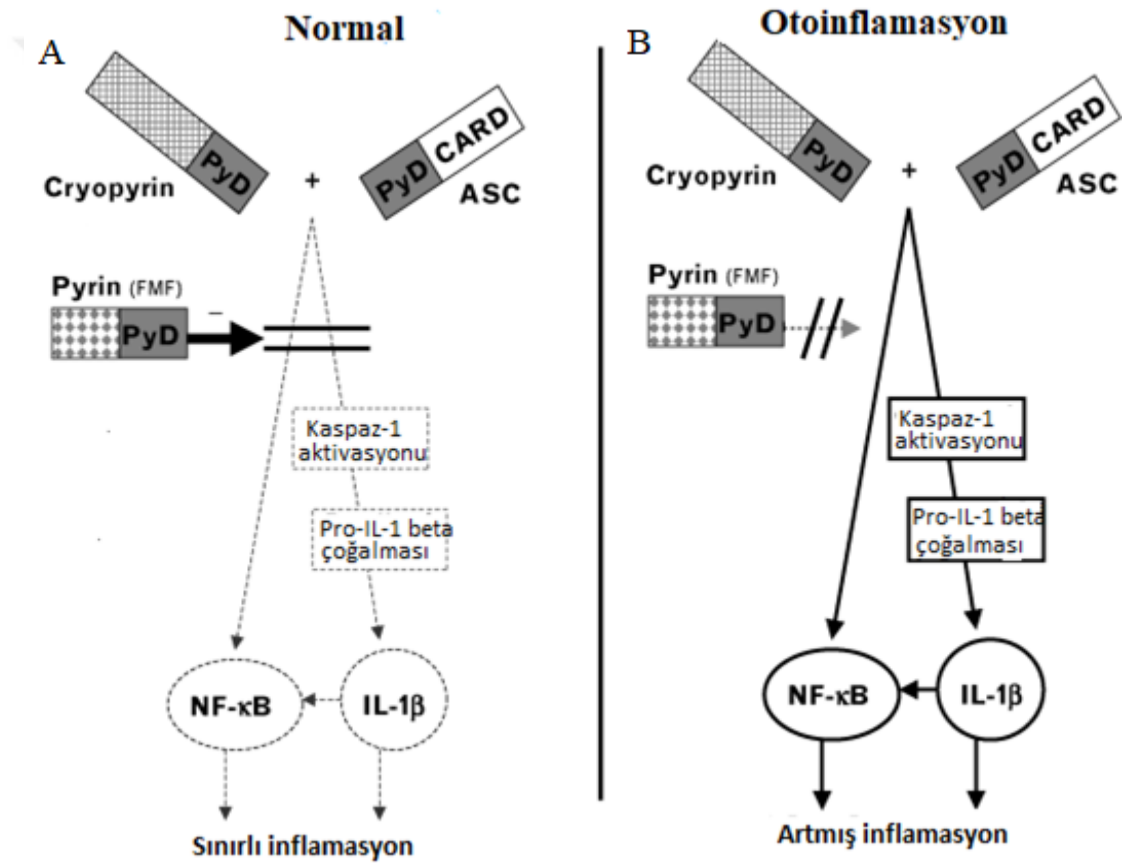
Ailesel Akdeniz ateşi genetik yatkınlığından sorumlu tutulan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunur. Bu gen, 781 aminoasitten oluşan ve 95 kilodalton (kDa) ağırlığındaki pirin adı verilen proteini kodlar. Esas olarak nötrofil, eozinofil, dentritik hücre ve fibroblastlardan salınan pirin proteini apoptozun düzenlenmesi, inflamasyon ve sitokin salınımından sorumludur. Pirin proteininin rolü hakkında kesinleşmiş bulgular olmasa da birincil işlevinin inflamatuvar yanıtı baskılamak olduğu düşünülmektedir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Pirin proteininin yapısını oluşturanlar; N-terminal ucunda (5') bulunan pirin bölgesi (PyD), 'B box zinc finger' bölgesi (BB-ZF), 'Coiled coil' (CC) bölgesi, karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi (3') dur. Bu bölgelerin her biri kendine özgü protein-protein etkileşimine sahiptir (Şekil 11).



Şekil 11. MEFV geni ekzon bölgeleri ve bu ekzonlarda kodlanan pirin proteinleri

(Albayrak O. , 2009) (BB-ZF: B box zinc finger, CC: Coiled coil)

N-terminal ucunda bulunan PyD bölgesinde, apoptoziste rol oynayan apoptoz ilişkili benek benzeri kaspaz güçlendirme bölgesi (CARD) proteini ASC (Apoptosis associated spect like protein with a CARD) bulunur. Normal şartlarda bu bölge nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) ve pro-kaspaz-1 aracılığıyla IL-1 β üretimini baskılar. Mutasyona uğrayan pirin molekülünde IL-1 β üretimi baskılanamaz ve aşırı inflamatuvar yanıt gelişir. C-terminal ucundaki B30.2 bölgesi de önemli bir bölgedir ve MEFV genindeki önemli birçok mutasyon bu bölgede oluşur. Aynı zamanda bu alan IL-1 dönüştürücü enzim olan kaspaz-1'e doğrudan bağlanır ve ASC proteininden bağımsız olarak kaspaz-1 enzim inhibisyonu yapar. Bu alandaki mutasyonların fizyolojik kaspaz-1 inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve IL-1 β 'nin kontrolsüz salınımına neden olduğu düşünülmektedir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).



Şekil 12. Pirin proteininin inflamatuvar yanıtındaki rolü A) Pirin proteini normalde ASC ve kaspaz-1 aracılığı ile inflamasyonu azaltır. B) Mutasyona uğrayan pirin proteini varlığında CARD bölgesi IL-1 β ve NF- κ B üretiminin artmasına neden olur (Samuels and Ozen, 2006). (ASC: Apoptoz ilişkili benek benzeri kaspaz güçlendirme bölgesi proteini, NF- κ B: Nükleer faktör kappa beta, IL-1 β : İnterlökin-1 beta, CARD: Kaspaz güçlendirme bölgesi)

2.3.6 Klinik bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi tekrarlayan ateş ve peritonit, perikardit, plörit, sinovit gibi serözit atakları ile karakterize bir hastalıktır. Klinik semptom ve seyrinde bireysel ve etnik farklılıklar görülebilmektedir. Sadece yüksek ateş şeklinde atak geçirilebildiği gibi birden fazla semptom da aynı anda ortaya çıkabilir. Hatta aynı hastanın klinik bulguları zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Ataklar spontan gelişir ve en az 12-72 saat arası devam eder. Çoğu hastada semptomlar genellikle 3-4 gün içerisinde kendiliğinden düzelir. Artrit ve miyalji daha uzun süre klinik bulgu olarak devam edebilir. Vakaların %90'ında başlangıç 20 yaşın altındadır, %60'ında ise başlangıç 10 yaş altındadır (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

Ailesel Akdeniz ateşi fenotip olarak 3 şekilde karşımıza çıkabilir:

- Tip 1: Kısa süreli ataklar halinde, ateş, peritonit ve sinovit gibi serözit atakları ile nadir olarak da perikardit veya menenjit atakları görülebilir. Bulgular kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Ailede başka hasta bireyler de olabilir. Böbrek yetmezliğine neden olan amiloidozis görülebilir.
- Tip 2: Nadir olarak görülür. Hastalar amiloidoz klinik bulguları (proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom veya son dönem böbrek yetmezliği) ile başvurur.
- Tip 3: Mutasyon her iki alelde olsa da klinik olarak hastalık görülmez ve amiloidoz gelişmez (Shohat, 1993).

2.3.6.1 Prodrom Dönem

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %50'si bulgular başlamadan 1-2 gün önce ortaya çıkan prodromal bir dönem geçirebilir. Bu dönemde anksiyete, depresyon, huzursuzluk, kaygı gibi nöropsikiyatrik işaretler hissedebilir. İştah ve tat kaybı yaşayabilir. Atak geçireceği bölgede hafif ağrı hissi gibi fiziksel belirtiler görülebilir (Petrushkin et al., 2016, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.6.2 Ateş

Yüksek ateş en önemli semptomudur. Ateş genellikle spontan olarak ortaya çıkar ve 38⁰ C'nin üzerinde seyrederek ve 2-3 gün içerisinde düzelir. Bazen tek klinik semptom ateş olabilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Petrushkin et al., 2016, Shohat, 1993).

2.3.6.3 Gastrointestinal Sistem ve Batın içi Bulgular

❖ Peritonit ve ilişkili komplikasyonlar:

Peritonit nedeni ile hastaların %90'ından fazlasında karın ağrısı görülür. Hastaların yarısından fazlasında ise herhangi bir bölgeden başlayıp hızla tüm karına yayılan karın ağrısı en sık başlangıç semptomudur (Mor, Gal and Livneh, 2003). 12-48 saat içinde genellikle düzelir. Radyolojik olarak direkt grafide çok sayıda hava-sıvı seviyesi görülebilir (Petrushkin et al., 2016, Shohat, 1993). Muayenede periton irritasyon bulguları olan; karında hassasiyet, şişlik, bağırsak seslerinde azalma, defans, rebound pozitifliği görüldüğü için karın ağrısı olan hastalar akut kolesistit, renal kolik, akut apandisit gibi yanlış tanıları alabilir. Laparotomi veya apendektomi gibi cerrahi işlemlere maruz kalabilir. Geçirilen peritonit ataklarına ya da laparatomilere sekonder batın içi adezyonlar (bridler) gelişebilir. Gelişen bu adezyonlar nedeni ile mekanik bağırsak obstrüksiyonu (brid ileus) veya volvulus gelişebilir. Tekrarlayan ataklar nedeni ile sklerozan peritonit ve asit gelişimi görülebilir (Shohat, 1993, Petrushkin et al., 2016, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Retrospektif yapılan bir çalışmada batın içi operasyonların AAA tanısı almadan önceki oranı %90'larda iken, AAA tanısı aldıktan sonra bu oranın %10'lara düştüğü saptanmıştır (Kasifoglu, Cansu and Korkmaz, 2009, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

❖ Splenomegali

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında %10 ila %60 arasında splenomegali bildirilmiştir. Genellikle inflamasyona sekonder reaktif değişikliklerin sonucu görülür. Amiloid birikimine bağlı olarak da dalak büyümesi ortaya çıkabilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

❖ Lenfadenopati

İnflamasyona sekonder olarak periferik ve abdominal lenfadenopati yaklaşık %14 vakada bildirilmiştir. Bazen bu hastalara geniş çapa sahip mezenterik lenfadenopati nedeni ile laparoskopi yapılabilmektedir. Bu lenf nodlarından yapılan biyopsinin sonucu ise spesifik olmayan lenfoid hiperplazi şeklindedir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

❖ Hepatik Semptomlar

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında hepatomegali %5 oranında, splenomegaliden daha az görülür (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Kriptojenik hepatik sirozun daha sık görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur (Tweezer-Zaks et al., 2007). Alkole bağlı olmayan hepatosteatozun da AAA hastalarında daha sık görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır (Rimar et al., 2011). Ayrıca kolelitiazisin arttığına dair yayınlar olduğu gibi anlamlı artış olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

❖ Malign Mezotelyoma

Çocukluk döneminde tekrarlayan peritonit atakları geçiren hastalarda, lokal inflamasyona bağlı olarak geliştiği düşünülen malign mezotelyoma bildirilen hastalar mevcuttur (Hershcovici et al., 2006). Ancak AAA'nın malign mezotelyoma ile bağlantısı olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (Mor, Gal and Livneh, 2003).

❖ Diğer gastrointestinal sistem semptomları

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %5’inde irritabl bağırsak sendromu bildirilmektedir. İrritabl bağırsak sendromunun neden olduğu karın ağrısı ataklarla alakalı değildir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Hastaların birçoğunda kabızlık ya da bozulmuş bağırsak alışkanlığı görülebilir, ishal ise hastaların yaklaşık %20’sinde görülebilmektedir (Mor, Gal and Livneh, 2003, Onder and Ertan, 2020). Diğer bir karın ağrısı nedeni de kolşisin intoleransına bağlı gelişen ishaldir. Nadir olarak amiloid molekülünün ince bağırsaklarda birikmesine bağlı ishal ve malabsorbsiyon gelişimi olabilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.6.4 Kas iskelet sistemi bulguları

❖ Artrit ve artralji

Ailesel akdeniz ateşi hastalarında %20 ila %70 arasında görülen en yaygın klinik işaretlerdir. Hastaların %10’unda ilk işaret olarak görülebilir (Jarjour and Dodaki, 2011). Artrit ataklarında çoğu zaman ateş de birlikte görülür. Daha çok diz başta olmak üzere ayak bileği gibi alt ekstremitte büyük eklemlerinde monoartrit şeklinde genellikle görülür (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Kasapçopur and Arisoy, 2006). Diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitte eklemleri ile beraber omuz, temporomadibular eklem, sternoklavikular eklem gibi eklemler de etkilenebilir (Brik et al., 2001, Sefer Üstebay, 2015). Artrite döküntü de eşlik edebilir. %40 kadar hastada erizipel benzeri eritem artrite eşlik eder. Artrit bulguları bazı vakalarda bir haftaya kadar devam etse de genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden geriler (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Onder and Ertan, 2020). Genel kural olarak artrit atakları sekelsiz olarak iyileşse de %5 hastada kalça ve dizlerde uzamış artrit gelişebilmektedir. Oluşan eklem hasarı nedeni ile cerrahi operasyon gerekebilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Brik et al., 2001).

❖ **Vertebra bulguları**

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında daha az görülmekle birlikte sakroileit, tekrarlayan entezit, radyolojik bulguları minimal olan omurilik kaynaklı inflamatuvar sırt veya boyun ağrıları olabilir. HLA-B27 negatif sakroileit sıklığı AAA hastalarında artmıştır (Brik et al., 2001, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

❖ **Kas sistemi**

Hastalığın seyri sırasında %20-40 arasında kas semptomları ortaya çıkabilir. Görülebilecek semptomlar arasında; egzersiz sonrası ortaya çıkan kas ağrıları, febril fibromiyalji, ataklara eşlik eden kas ağrısı ve kolşisin tedavisine bağlı miyalji ve miyopatidir. Febril fibromiyaljide düşük dereceli ateşle birlikte günlük yaşamı etkileyen miyalji gelişir. Şikayetler 6-8 hafta kadar sürebilirken tedavisinde steroid kullanılır (Shohat, 1993, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Brik et al., 2001).

2.3.6.5 Solunum sistemi bulguları

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %40 kadarında plevral tutulum görülür. Ağrı genel olarak tek taraflı görülür, nefes almakla şiddeti artar ve omuza da yansıyabilir. Hastaların direkt grafilerinde, ataklar sırasında sıvıya bağlı olarak kostofrenik sinüs kapalı görülebilir (Kasapçopur and Arisoy, 2006, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Bazı hastalarda ise amiloidoza bağlı gelişen nefrotik sendrom nedeni ile hiperkoagülopati riski artar ve buna bağlı olarak nadir de olsa pulmoner emboli görülebilmektedir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.6.6 Kardiyovasküler sistem bulguları

Hastalarda diğer serözal tutulumlara kıyasla perikardiyal membran inflamasyonu daha az görülmektedir. Hastaların yaklaşık %0,7'inde perikardit görülür ve ortalama perikardit

atakları 1-14 gün kadar sürer. Ailesel Akdeniz ateşi atakları sırasında %3,6 kadar hastada perikardiyal efüzyon görülebilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Sefer Üstebay, 2015).

2.3.6.7 Cilt bulguları

Ailesel Akdeniz ateşi seyri sırasında çeşitli döküntüler bildirilmiştir. Ürtiker, avuç içi ve ayak tabanında yaygın eritem, subkutan nodüller, makülopapüler döküntü, anjionörotik ödem, piyoderma, Raynaud fenomeni, erizipel benzeri eritem görülebilir. %3-46 hastada bildirilen erizipel benzeri eritemde; ateş veya artrit ile bacağın ön tarafında, ayak bileğinde veya ayak sırtında, yürümek veya uzun süre ayakta durmakla tetiklenen, 10-15 cm arası boyutları değişebilen ağrılı, sıcak, şiş, keskin kenarlı eritemli lezyonlar görülür. Lezyonlar yaklaşık 1-3 günde solar ve kaybolur (Sefer Üstebay, 2015, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.6.8 Skrotal tutulum

Genellikle 20 yaş altında görülür. Seröz zar olan tunica vaginalisin inflamasyonu nedeniyle tek taraflı skrotal şişlik, kızarıklık ve hassasiyet görülür. Sekel bırakmadan 12-24 saat arasında spontan olarak düzelir. Tekrarlayan orşit öyküsü olan hastalarda AAA akla gelmelidir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Sefer Üstebay, 2015, Fonnesu et al., 2009).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarından yapılan testis biyopsisinde amiloidoz gösterildiği hakkında yayınlar mevcuttur. Amiloidoz nedeni ile, tedavi edilmemiş ve çoklu AAA atağı geçiren hastalarda infertilite riski bulunmaktadır. Kolşisin amiloidozu engelleyip infertilite riskini azaltır. Fakat kolşisinin bazı hastalarda mitoz bölünmeyi engellediği için spermin çoğalmasını engellediği, mikrotübüler fonksiyonları etkileyerek motiliteyi azalttığı bunlara bağlı olarak da azospremi ya da oligospermiye neden olabildiğini belirten yayınlar mevcuttur (Haimov-Kochman, Prus and Ben-Chetrit, 2001).

2.3.6.9 Nörolojik bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında nadir de olsa ataklar sırasında nörolojik bulgular görülebilir. En sık baş ağrısı görülür. Nadir olarak Mollaret menenjitisi özel ismi verilen aseptik menenjit atakları görülebilmektedir. Kolşisin tedavisine cevap veren psödotümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan hastalar da bildirilmiştir (Sefer Üstebay, 2015).

Ailesel Akdeniz ateşinin Multiple skleroz ve diğer demiyelizan hastalıklarla ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Haghighat, 2006).

2.3.6.10 Oftalmik tutulum

Sklerit, pre-üveit, pan-üveit, retinada kolloid benzeri cisimler, oküler yüzey anomalileri bulunan vaka bildirimi şeklinde yayınlar mevcuttur (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014, Petrushkin et al., 2016). Optik nörit de AAA'da nadir görülen bir klinik bulgu olarak bildirilmiştir (Haghighat, 2006, Sefer Üstebay, 2015).

2.3.6.11 Pelvik tutulum-infertilite

Ailesel Akdeniz ateşi tanıli hastalarda pelvik bölgeyi etkileyen atakların pelvik inflamatuvar hastalık (PID) oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalığa sekonder oluşan pelvik yapışıklar veya abdominal serözit atakları nedeni ile düşükler görülebilmektedir (Haghighat, 2006, Sefer Üstebay, 2015, Ehrenfeld et al., 1987).

2.3.6.12 Amiloidoz

Amiloidoz en şiddetli komplikasyondur. Kolşisin tedavide kullanılmadan önce ise hastalardaki ölüm nedenlerinin başında gelmekteydi (Peleg and Ben-Chetrit, 2013, Herlin, Storm and Hamborg-Petersen, 1985, Petrushkin et al., 2016). AA amiloidin böbreklerde birikmesi proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği ile

sonuçlanan nefropatiye neden olur. Amiloidoz genellikle AAA klinik bulgularından sonra görülmekle birlikte hastaların küçük bir kısmında direkt amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği ile başvuranlar olabilir (Petrushkin et al., 2016, Peleg and Ben-Chetrit, 2013). M694V genetik taşıyıcılığı olanlarda, Sefarad Yahudilerinde ve Türk kökenli hastalarda amiloidoz gelişimi ve amiloidoz komplikasyonları daha sık görülür (Petrushkin et al., 2016).

2.3.6.13 Amiloidoz dışı böbrek tutulumu

Hastaların yaklaşık %22'sinde amiloidoz dışında böbrek tutulum bulguları tanımlanmıştır. Geçici ya da kalıcı hematüri, proteinüri, tekrarlayan akut piyelonefrit, tübülointerstisyel nefrit, glomerülonefrit (GN) görülebilir. Ailesel Akdeniz ateşine eşlik eden vaskülitik bulgular da görülebilir, Henoch-Schönlein nefriti ya da hemorajik nefrit de tespit edilebilir. Kolşisinin glomerüler hastalığı önlediğine dair yayınlar mevcuttur (Peleg and Ben-Chetrit, 2013, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.7 Laboratuvar Bulguları

Ailesel Akdeniz ateşinde amiloidoz riskini belirlemede serum amiloid A (SAA) önemli bir belirteçtir. Ailesel Akdeniz ateşine özgü olmasa da eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ataklar sırasında çoğu zaman yükselir. C-reaktif protein yaklaşık her atakta yükselirken, ataklarda ESH %90, fibrinojen %60, lökosit sayısı ise %50 hastada yüksek seyreder. C-reaktif protein, ESH, fibrinojen gibi testlerin pozitif olmasının AAA'ya özgü olmadığı, sadece vücutta inflamasyon varlığının göstergesi olduğu unutulmamalıdır (Sefer Üstebay, 2015, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Negatif akut faz reaktanı olan albümin muhtemelen ataklar kısa sürdüğü için aynı kalmaktadır. Atak döneminde trombosit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir. Serum amiloid A vakaların yaklaşık %30'unda ataklar arası dönemde de yüksek seyredebilir (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

2.3.8 Radyolojik Bulgular

Karın ağrısı olan hastalarda düz grafilerde adinamik ileus ile uyumlu hava sıvı seviyeleri, ince ve kalın bağırsak anslarında dilatasyon görülebilir. Yapılan tüm abdomen ultrasonografi (USG) ve çekilen bilgisayarlı tomografilerde (BT); batin içi serbest sıvı, fokal peritonit, peritoneal kist, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, mezenterde kalınlaşma, asit, fokal peritoneal kalınlaşma gibi bulgular tespit edilebilir. Böbrek etkilenmesi olan hastalarda renal ultrasonografide artmış kortikal ekojenite ve zayıf kortikomedüller farklılaşma (kortikomedüller ayırımının yapılamaması) ile normal boyutta böbrekler görülebilir (Ishak et al., 2006, Aharoni, Hiller and Hadas-Halpern, 2000).

Artrit ve artralji şikâyeti olan hastalarda direkt grafide genellikle kemik dokuda değişiklik yapmayan yumuşak doku şişliği ve eklem efüzyonu görülür (Ishak et al., 2006).

2.3.9 Tanı Kriterleri

Ailesel Akdeniz ateşi için özel bir test olmadığı için ve genetik testlerin de henüz yaygın olarak yapıp bilinmediği dönemlerde en eski tanı kriterleri 1967’de Sohar ve ark. tarafından belirlenmiştir (Berkun and Eisenstein, 2014).

Sohar ve ark. tarafından belirlenen kriterler;

Zorunlu kriterler

- 1) Değişen aralıklarla tekrar eden kısa süreli ateş atakları
- 2) Karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve deride ağrılı lezyonların ateşe eşlik etmesi
- 3) Bu klinik tabloyu açıklayan klinik veya postmortem herhangi bir patolojik bulgunun gösterilememesi

Diğer kriterler (isteğe bağlı)

- 1) Klinik ya da anatomik olarak amiloidoz tipinde nefropatinin varlığı

- 2) Otozomal resesif katılımın gösterilmesi
- 3) Akdeniz bölgesinden, özellikle de Sefarad Yahudi'si ya da Ermeni kökenli olmak (Berkun and Eisenstein, 2014).

Ailesel Akdeniz ateşi geni olan MEFV bulunmadan kısa bir süre önce Tel Hashomer Tıp Merkezi'nde belirlenen kriterler uzun dönemdir yaygın olarak kullanılmaktadır (Sefer Üstebay, 2015, Berkun and Eisenstein, 2014, Sonmez, Batu and Ozen, 2016).

Tel Hashomer kriterleri:

Majör kriterler

- Tekrarlayan ateş atakları olması, poliserözit ile seyreden
- Başka bir nedenle açıklanamayan AA tipi amiloidoz
- Sürekli kullanılan kolşisin tedavisine iyi yanıt vermesi

Minör kriterler

- Tekrarlayan ateşli atakların olması
- Erizipel benzeri cilt döküntüsü olması
- Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin tanı için; 2 majör kriter pozitifliği veya 1 majör kriter ve 2 minör kriter pozitifliği gerekmektedir. Olası tanı için ise; 1 majör kriter ve 1 minör kriter pozitifliği gerekmektedir.

Genişletilmiş Tel Hashomer kriterleri: (Berkun and Eisenstein, 2014)

Majör kriterler

12 saat-3 gün içerisinde sonlanan, rektal vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde olduğu, 3 ve daha fazla tipik atak olması

- Yaygın peritonit bulgusu olması

- Tek taraflı plevrit ya da perikardit olması
- Kalça, diz, ayak bileğini tutan monoartrit
- Ateş (tek başına)

Minör kriterler

Karın, göğüs, eklem gibi bir ya da daha fazla bölgeyi tutabilen ataklara ek olarak aşağıdakilerden birinin veya ikisinin olması;

- 38⁰ C altında ateş
- 6-12 saatte ya da 3-7 günde sonlanan atakların olması
- Karın tutulumu esnasında peritonit bulgularının eşlik etmemesi
- Lokalize görülen karın ağrısı
- Ayak bileği, diz ve kalça dışındaki eklemlerde tutulum olması
- İyi yanıt alınan kolşisin tedavisi
- Hareket etmekle ortaya çıkan bacak ağrısı

Destekleyici kriterler

- Ailede ailesel Akdeniz ateşi öyküsü olması
- Etnik köken
- Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
- Yatak istirahati gerektiren ciddi atak olması
- Semptom ve bulgularda kendiliğinden düzelme olması
- Hastalığın olmadığı dönemlerin olması
- Bir veya daha fazla semptomatik dönemde inflamatuvar yanıtı gösteren beyaz küre sayısı, C-reaktif protein, sedimantasyon, serum amiloid A veya fibrinojen değerlerinde yükseklik olması
- Aralıklı olarak proteinüri ve/veya hematüri

- Laparotomi ve/veya apendektomi öyküsü olması
- Anne ve baba arasında akrabalık mevcut olması

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için; en az 1 majör kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör kritere ek olarak 5 tane de destekleyici kriterin bulunması gerekmektedir. Ailesel Akdeniz ateşinde Tel Hashomer kriterlerinin teşhis için özgüllük ve duyarlılığı % 95'tir (Berkun and Eisenstein, 2014).

Livneh ve ark. tarafından 1997 yılında Tel hashomer kriterleri de düzenlenerek yeni kriterler tanımlanmıştır (Sefer Üstebay, 2015, Livneh et al., 1997, Berkun and Eisenstein, 2014).

Linveh kriterleri

Majör kriterler

- ❖ Tipik olarak (6 -72 saat kadar süren, 3 ve daha fazla sayıda aynı şekilde atak olması, rektal ölçümde 38 °C üzerinde ateş olması)
- Jeneralize peritonit
- Tek taraflı göğüs ağrısına neden olan plevrit veya perikardit
- Kalça, diz ve ayak bileğini tutan monoartrit
- Tek başına ateş olması
- ❖ İnkomplet abdominal atakların olması

Minör kriterler

Tam olmayan bir ya da iki atak, aşağıdakilerden bir ya da daha fazla semptom ve bulguyu içeren

- Göğüs tutulumu
- Eklem tutulumu

- Hareket ile oluşan bacak ağrısı
- Kolşisine tedavide yanıt olması

1 majör veya 2 minör kriter ile tanı konulur.

İnkomplet ataklarda;

- 1) Ateş normal olabilmektedir
- 2) Atak süreleri normalden uzun ya da kısa olabilmektedir
- 3) Abdominal ataklara eşlik eden peritonit bulgusu olmayabilir
- 4) Lokalize abdominal ataklar olabilmektedir
- 5) Sık görülen yerler dışındaki eklemlerde tutulum olabilmektedir.

Linveh kriterlerinin AAA tanısı için özgüllük ve özgünlüğü %95'tir (Giancane et al., 2015).

Tel Hashomer kriterleri erişkin hastalar değerlendirilerek hazırlandığı için çocuk AAA hastalarındaki özgüllüğü %54,6'dır. Ailesel Akdeniz ateşi tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda yetersiz olduğu düşünülmüştür. Çocuk hastalar için kriterler yeniden tanımlanmıştır (Yalcinkaya et al., 2009, Giancane et al., 2015). Yalcinkaya-Özen kriterleri olarak anılmaktadır.

Çocuk hastalar için Yalcinkaya-Özen kriterleri

- Ateş (6 -72 saat kadar süren, 3 ve üzerinde atak, aksiller ölçümde 38 °C üzerinde)
- Karın ağrısı (6 -72 saat kadar süren, 3 ve üzerinde atak)
- Göğüs ağrısı (6 -72 saat kadar süren, 3 ve üzerinde atak)
- Artrit (6 -72 saat kadar süren, 3 ve üzerinde atak, oligoartrit)
- Ailede AAA öyküsü olması

İki ya da daha fazla kriterin olmasıyla tanı konulur.

Türk çocuklarında bu tanı kriterlerinin duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %92,2'dir (Ozen and Bilginer, 2014).

Ailesel Akdeniz ateşinde tanı klinik bulgularla konur, genetik testler tanıyı desteklemek için kullanılır, genetik testler tanıyı dışlamakta fayda sağlamazlar (Giancane et al., 2015).

2.3.10 Ayırıcı Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi ayırıcı tanısında öncelikle tekrarlayan ateş ve inflamatuvar atakların eşlik ettiği periyodik ateş sendromları düşünülmelidir (Shohat and Halpern, 2011, Livneh and Langevitz, 2000).

Periyodik ateş sendromları;

- Kriyoprin ilişkili periyodik ateş (CAPS)
- Tümör nekrozis faktör reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
- Hiper immunglobulin D sendromu (HIDS)
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA)
- Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenosum, akne (PAPA) sendromu

Periyodik ateş sendromları dışında tekrarlayan ateşe sebep olabilecek siklik nötropeni, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, malarya gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Livneh and Langevitz, 2000).

Karın ağrısı ile gelen AAA atağı hastasında karışabilecek durumlardan; akut apandisit, perforé ülser, intestinal obstrüksiyon, akut pankreatit, kolesistit, divertikülit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık,

abdominal epilepsi, porfiri, orak hücreli anemi, abdominal anjin da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Livneh and Langevitz, 2000, Shohat and Halpern, 2011).

Artrit ve artralji klinik bulgusu ile gelen hastalarda; akut romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, septik artrit, maligniteler, Behçet hastalığı, spondiloartropatiler, travma ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Shohat and Halpern, 2011, Livneh and Langevitz, 2000).

Göğüs ağrısı ile gelen AAA tanılı hastada; enfeksiyöz plevrit veya perikardit, otoimmün plöroperikardit, rekürren benign perikardit, pnömoni ve rekürren pulmoner emboli ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Livneh and Langevitz, 2000).

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan ve skrotal ataklar ile gelen hastada; testis torsiyonu, epididimoorşit, Behçet hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Livneh and Langevitz, 2000).

2.3.11 Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşi tedavisindeki temel amaç; klinik atakların tedavisi, klinik atakları önlemek, kronik subklinik inflamasyonu ve akut faz reaktanlarının (özellikle de SAA proteininin) yükselmesini engellemek, SAA'nın organlarda birikmesine bağlı oluşan amiloidoz ile amiloidoza bağlı gelişebilecek uzun vadeli komplikasyonları önlemek ve AAA'ya eşlik edebilecek diğer klinik bulguların tedavisidir (Ozen et al., 2016, Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014).

Kolşisin; Ailesel Akdeniz ateşi tedavisinde 1970'lerden beri kullanılmaktadır ve halen tedavi özellikleri açısından eş değer bir ilaç yoktur (Sari, Birlik and Kasifoglu, 2014). Colchicum ve Gloriosa cins bitkilerden elde edilen trisiklik bir alkaloiddir. Antiproliferatif etkisi tanımlanan ilk mikrotübül stabilizasyon bozucu ilaçtır. Çalışmalarda kolşisinin TNF, lökotrien B4, siklooksijenaz 2, prostaglandin E2 ve tromboksan A2 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kolşisin son 50 yıldır AAA dışında Behçet hastalığı, skleroderma ve amiloidoz gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır (Terreri et al., 2016).

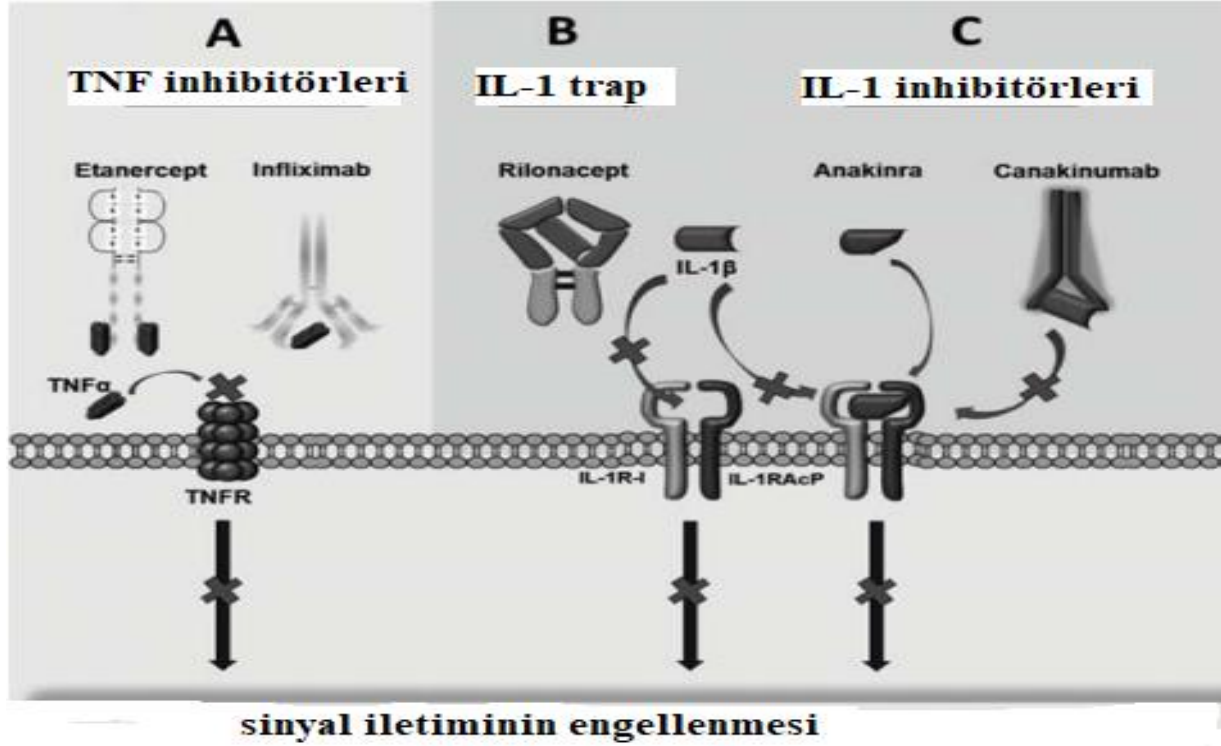
IL-1 reseptör antagonistleri: Ailesel Akdeniz ateşi tanılı ve kolşisin tedavisi alan %5-10 hastada kolşisine direnç olabilir. İlaç uyumlu tedaviye rağmen hastalık aktivitesinin tam kontrolü sağlanamayabilir. Bu nedenle kolşisin tedavisine dirençli hastalarda, yüksek serum amiloid A seviyelerine sahip olan hastalarda, ciddi yan etkiler nedeniyle kolşisin kullanamayan hastalarda ve vaskülitte bağlı hastalık vakalarında IL-1 reseptör antagonistleri tedavide kullanılabilir. Üç farklı IL-1 reseptör antagonisti tedavide kullanılabilir.

- 1) Anakinra: IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant analogudur. Çocuklarda önerilen tedavi dozu 1 mg/kg/gündür. Erişkinlerde ise 100 mg/gün şeklindedir. Cilt altı (subkutan: s.c.) enjeksiyon şeklinde uygulanır.
- 2) Rilonacept: Tip 1 IL-1 reseptörü ve IL-1 reseptörü yardımcı proteininin hücre dışı kısımlarını içeren bir füzyon proteinidir. Kan dolaşımındaki IL-1'i nötralize ederek fonksiyon gösterir. Çocuklarda 4,4 mg/kg s.c. enjeksiyon yükleme dozu sonrası haftada bir 2,2 mg/ kg s.c. enjeksiyon, erişkinlerde 320 mg s.c. enjeksiyon yükleme dozu ardından 160 mg/kg/hafta s.c. enjeksiyon şeklinde uygulanır.
- 3) Canakinumab: Spesifik olarak IL-1'e karşı etkili olan IgG1 sınıfı insan monoklonal antikorudur. Tedavi dozu ve şekli 40 kg'ın altındaki çocuklarda sekiz haftada bir 2 mg/kg; yetişkinlerde ise sekiz haftada bir 150 mg'dır. Cilt altı (subkutan) enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Anakinra ve canakinumab genel olarak güvenli ilaçlardır. En sık yan etki olarak enjeksiyon yerinde ağrı ve inflamasyon görülür (Terreri et al., 2016, Hashkes et al., 2012).

Anti-TNF ilaçlar: Ailesel Akdeniz ateşinde patogenezi tam anlaşılamasa da tümör nekrozis faktör (TNF) düzeylerinin yükseldiği ve düzenli kolşisin tedavisi ile TNF düzeylerinin düştüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu sebeple AAA hastalarında serumda TNF'ye bağlanarak reseptöre tutunmasını önleyen anti-TNF ilaçların kullanımı alternatif tedavi olarak

düşünülmektedir. Adalimumab, infliksimab ve etanercept gibi TNF blokörlerinin kullanımıyla yapılan çalışmalarda kronik artriti olan ve kolşisin tedavisine dirençli erişkin hastalarda relapsların azaldığı gösterilmiştir. Fakat bu ilaçlarla ilgili AAA tedavisinde daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Terrerri et al., 2016).



Şekil 13. Ailesel Akdeniz ateşinde etkinlik gösteren biyolojik ajanların etki mekanizması

A) TNF inhibitörleri: Etanercept ve infliksimab, TNF- α 'yı bağlayarak anti-TNF- α ajanı olarak etki eder. TNF- α stimülasyonu olmadan, TNF reseptörü inflamazomu indükleyemez. B) Rilonacept, yapısı içindeki IL-1 β 'ya çok yüksek bir afinite ile bağlanarak kompleks oluşturur. Bunun sonucunda IL-1 ve endojen hücre yüzeyi reseptörleri arasındaki etkileşimi bloke eder. C) IL-1 inhibitörleri: Anakinra, insan IL-1 reseptörü antagonistinin homologudur. IL-1 aktivasyonunun yarışmalı inhibitörü olarak görev yapar. Canakinumab; insan spesifik anti-IL-1 β monoklonal antikorudur. Proinflamatuvar etkileri indüklemek için IL-1R'ye bağlanamayan insan IL-1'i bağlar. (IL-1: İnterlökin-1, IL 1R-I: İnterlökin-1 reseptörü tip 1, IL-1RAcP: IL-1 reseptör yardımcı proteini, rHIL-1Ra: insan IL-1 reseptörü antagonisti, TNF: Tümör nekrozis faktör, TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptörü) (Portincasa, 2016).

Ailesel Akdeniz ateşi tedavisini değerlendirmek için 2015 yılında Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) tarafından standart öneriler geliştirilmiştir (Ozen et al., 2016).

1) İdeal olarak AAA konusunda deneyimli bir doktor tarafından teşhis edilmeli ve ilk olarak tedavi edilmelidir. Klinik genetikçiler, çocuk ve yetişkin dahiliyeciler, romatologlar, nefrologlar ve gastroenterologlar tarafından tanı ve tedavi düzenlenmesi önerilir. Hasta takipleri çocuk hekimi ya da pratisyen hekim tarafından yapılabilir ancak yılda en az bir kez AAA konusunda deneyimli bir hekim tarafından değerlendirilmesi önerilir.

2) Tedavide amaç ataklarda tam kontrol elde etmek ve ataklar arasında gelişen subklinik inflamasyonu en aza indirmektir. Ancak özellikle genetik olarak M694V homozigot mutasyonu olan hastaların çoğunda atakların tamamen kesilmesi mümkün olmayabilir. Bununla birlikte kolşisin tedavisi ile ataklar arasında normal SAA protein konsantrasyonu sağlanabildiğinde AA amiloidoz gelişimi önlenabilir. Kolşisinle yeterli kontrol sağlanamıyorsa anti-interlökin 1 (IL-1) tedavisi gibi biyolojik bir tedavi yöntemi düşünülmelidir.

3) Tanı konur konmaz AAA hastalarına kolşisin tedavisine başlanmalıdır. Ailesel Akdeniz ateşi ataklarını ve amiloidozu önlemede kolşisin çok etkili bir ilaçtır. Çocuklarda tedaviye başlangıç dozu; 5 yaş altı hastalarda 0,5 mg/ gün, 5-10 yaş arası 1 mg/ gün, 10 yaş ve üzeri için 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir. Hasta komplikasyonlar açısından risk taşıyorsa veya hastalık aktivitesi yüksek ise daha yüksek dozlarda tedavi başlanabilir. Tedavi başladıktan sonra 3-6 ayda bir hastalar takip edilmelidir.

Genetik olarak AAA ile uyumlu olup, klinik olarak işareti olmayan hastalara tedavi başlanması gerekmez ancak klinik işaretler gelişmeden de amiloidoz ve başka komplikasyonlar gelişebileceği için hastalar yakın takip altında olmalıdır.

4) Tolerans ve uyuma bağlı olarak hastalara tek veya bölünmüş dozlar halinde kolşisin tedavisi verilebilir. Kolşisinin genel güvenlik profili iyidir, genellikle gastrointestinal yan

etkilerle ilişkili yan etkileri mevcuttur. Tedavi dozlarında geçici veya kalıcı olabilen kramp, karın ağrısı, peristaltizmde artma, ishal ve kusmaya neden olabilmektedir. Diyet değişikliği (laktoz intoleransı da olabileceğinden süt ürünlerinin geçici olarak azaltılması), bölünmüş dozlar, doz azaltma ile ishal önleyici ve spazmolitik ilaçlarla bu yan etkiler önlenabilir. Bu yan etkileri azaltmak için kolşisin tedavisi 0,5 mg/gün'den düşük dozdan başlanıp doz arttırılarak yükseltme yapılabilir.

5) Ataklar veya subklinik inflamasyon tedaviye rağmen devam ediyorsa kolşisin dozunu arttırmak gerekmektedir. Kolşisin dozu 0,5 mg/gün olarak arttırılmalıdır. Doz arttırılırken de hasta yan etkiler açısından yakın izlenmelidir. Çocuklarda en fazla 2 mg/gün, erişkinlerde 3 mg/güne kadar doz arttırımı yapılabilir.

6) Son 6 aydır tolere edilebilen maksimum doz kolşisin kullandığının doğruluğu sağlanan ancak ayda bir atakları olan veya subklinik inflamasyonu devam eden hastalar, kolşisine dirençli olarak kabul edilmeli ve biyolojik tedaviler planlanmalıdır. Bazı uzmanlar tarafından kolşisin amiloidoz riskini azalttığı için biyolojik ajan başlansa bile kolşisine devam edilmesi önerilmektedir.

7) Amiloidoz tedavisinde kolşisin tedavisi ve gerekiyorsa biyolojik ajan tedavisi birlikte kullanılmalıdır. Ailesel Akdeniz ateşinin en ciddi komplikasyonu amiloidozdur ve böbrek yetmezliğine neden olur. Proteinüri tespit edilen hastalarda biyopsi ile amiloidoz tanısı konabilir. Kolşisin tedavisi alan hastaların %1,7'sinde amiloidoz gelişirken, tedavisiz hastaların %48'inde amiloidoz gelişimi saptanmıştır. Ortalama hastalık başlangıcından itibaren 17 sene içinde amiloidoz gelişir. Amiloidoz tedavisi genel olarak kan basıncı kontrolü, organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve diyaliz şeklindedir.

8) Ailesel Akdeniz ateşi ataklarını fiziksel veya duygusal stresler tetikleyebilir. Bunlar arasında açlık, yüksek yağ alımı, soğuk, uykusuzluk, travma, menstrüasyon, enfeksiyonlar gibi

nedenler bulunmaktadır. Bu nedenle geçici süreyle kolşisinin dozu arttırılarak kullanılması gerekebilir.

9) Ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastalar tedaviye uyum, ilaç etkisi, kolşisinin toksik etkileri ve yan etkileri açısından 6 aylık sürelerle, özellikle ilk birinci yılda daha yakın aralıklarla izlenmelidir. Hastalar karın ağrısı, ishal, karaciğer enzimlerinde artış, oligospermi, nötropeni, periferik nöropati, alopesi gibi ilaç yan etkileri açısından takip edilmelidir. Ayrıca takiplerinde tam kan sayımı, akut faz reaktanları, böbrek fonksiyon testleri, proteinüriyi tespit etmek için de idrar tetkiki bakılmalıdır.

10) Belli aralıklarla bakılan karaciğer enzim düzeylerinde normalin üst sınırının 2 katı ve üzerinde artış varsa ilaç dozu azaltılmalıdır.

11) Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda kolşisin intoksikasyonu riski fazladır. Kolşisin intoksikasyonu açısından belirlenmiş bir glomerül filtrasyon hızı yoktur. Kolşisin intoksikasyonunda miyopati ya da miyalji gelişme ihtimali yüksek olduğu için intoksikasyon açısından hastalar kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyine bakılarak değerlendirilebilir ve ilaç dozu azaltılabilir. Hayati tehlike yaratabilen bir durum olduğu için kolşisin intoksikasyonu dikkatli olunması gereken bir durumdur. Kolşisin hemodiyaliz sırasında önemli ölçüde uzaklaştırılmaz. Plazmaferez ile etkili bir şekilde temizlenebilir ancak aşırı doz alımında bu da yetersizdir.

12) Kolşisin toksisitesi, dikkate alınması ve önlenmesi gereken ciddi bir komplikasyondur. Kolşisinin dar bir terapötik aralığı vardır. Yüksek konsantrasyonlar yaşamı tehdit edebilecek ciddi toksisiteye neden olabilir. Kolşisin toksisitesine yol açabilecek nedenler şunlardır:

- Ailesel Akdeniz ateşi tedavisi için önerilen maksimum oral dozlar olan yetişkinlerde günde 3 mg ve çocuklarda ise günde 2 mg üzerinde doz alınması (Hentgen et al., 2013).

- Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın yarılanma ömrü uzayacağı için toksisiteye neden olabilir. Kolşisin yarılanma ömrü 9-16 saattir, ancak karaciğer sirozu olan hastalarda yedi kata kadar daha uzun olabilir (Ben-Chetrit et al., 1994).
- Makrolidler, siklosporin, ritonavir, verapamil, statinler, ketokonazol veya sitokrom 3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar birlikte kullanıldığında potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri nedeni ile kolşisinin kan düzeylerini %200-300 oranında artırabilir (Terkeltaub et al., 2011).

13) Şüpheli ataklarda, hasta diğer ataklara benzeyip benzemediği açısından sorgulanmalı, akut faz reaktanları bakılarak atak olduğu desteklenmeli, diğer sebepler de düşünülmelidir. Ataklar esnasında kolşisin kullanımına aynen devam edilir ve ilaveten steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir.

14) Kolşisin gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde ve emzirme döneminde kesilmemelidir. Bazı üretici broşürlerine göre, hamilelik ve emzirme döneminde kolşisin tedavisi kontrendikedir. Ancak kolşisinin AAA'lı emziren annelerin kanında ve sütünde ölçüldüğü bir çalışmada, yenidoğanların ilaca çok küçük miktarlarda maruz kaldıkları ve bunun onlara zararlı etkileri olmadığı gösterilmiştir (Ben-Chetrit, Scherrmann and Levy, 1996).

15) Genel olarak erkeklerin prekonsepsiyonel amaçlı kolşisini bırakması gerekmez; nadiren hastalarda azospermi veya oligosperminin kolşisin kullanımına bağlı olduğu düşünülüyorsa, geçici doz azaltımı veya ilacın kesilmesi gerekebilir. Prekonsepsiyonel 3 aylık sürede kolşisin tedavisi yerine IL-1 tedavisi uygulanıp sonra kolşisine devam etme şeklinde tedavi düzenlenebilir (Ben-Chetrit et al., 2004).

16) Kronik artriti olan AAA'lı bir hastada kolşisin sakroileit gibi bulguların tedavisinde etkili olmadığı için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, eklem içi steroid enjeksiyonları ya da biyolojik ilaçlar gibi ek ilaçlara ihtiyaç olabilir. Kronik artrit AAA

hastalarının %5’inde görülebilmektedir (Sakallioğlu, Duzova and Ozen, 2006, Langevitz et al., 1997).

17) Uzamış febril miyaljide steroidler ile birlikte NSAİİ ilaçlar ve anti IL-1 tedavileri kullanılabilir. Bacak ağrılarında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir (Kaplan et al., 2007).

18) Ailesel Akdeniz ateşi tanılı bir hasta 5 yıldan uzun süre atak geçirmemişse ve akut faz reaktanları yüksek seyretmiyorsa uzman kararıyla, sürekli izlem ile ilaç doz azaltımı ya da kesilmesi yapılabilir.

2.3.12 Komplikasyonlar

Ailesel Akdeniz ateşinde kronik inflamasyona bağlı komplikasyonlar gelişebilir.

Bu komplikasyonlar;

- Amiloid A amiloidozu
- Amiloidoza bağlı gelişen böbrek yetmezliği
- Normositik ve normokromik anemi
- Splenomegali
- Azalmış kemik mineral dansitesi
- Yaşam kalitesinde bozulma
- Anksiyete ve depresif bozukluk
- İnfertilite (kadın ve erkekte)
- Erken doğum riski
- Kalp hastalıkları riskinde artma
- Kanseri gelişimi ihtimalinde artma [İlk olarak 1863’te Rudolf Virchow tarafından kanser oluşumu ile kronik inflamasyon arasında bağlantı kurulmuştur. Daha sonra

yapılan çalışmalarda bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (Balkwill and Mantovani, 2001, Dobrovolskaia and Kozlov, 2005)] şeklindedir.

Ailesel Akdeniz ateşinin en ciddi komplikasyonları; Amiloid A'ya bağlı gelişen sekonder amiloidoz ve buna bağlı gelişen böbrek yetmezliğidir (Ben-Zvi and Livneh, 2011).



2.4 HENOC-SCHÖNLEİN PURPURASI VE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLİŞKİSİ

Vaskülitler kan damarlarının inflamasyonu ile özellikli hastalık grubudur. Birkaç retrospektif çalışmada AAA hastalarında HSP (IgA vaskülit- %2.7 ile %7) ve poliarteritis nodoza (PAN) (%0.9-1.4) insidansında artış olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, HSP sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Abbara et al., 2019, Ben-Chetrit and Yazici, 2016).

Ailesel Akdeniz ateşi ve Henoch-Schönlein purpurası klinik açıdan dikkate değer benzerliklere sahiptir. Her ikisinde de karın ağrısı, artrit, ateş, deri döküntüleri, geçici ve kalıcı böbrek hasarı görülebilmektedir (Flatau et al., 1982). Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağıının en sık görülen küçük damar vaskülitidir (Tizard, 1999). Genel popülasyonda yıllık HSP sıklığı 3-26 / 100000 olarak bildirilmiştir (Abbara et al., 2019). Türkiye ve İsrail’de yapılan dört çalışmada AAA hastalarında HSP prevalansı %2,7-%7.2 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir (Dogan et al., 2013, Abbara et al., 2019). Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda yıllar sonra AAA ile ilgili semptomlar ve klinik bulgular gelişebilmektedir (Dogan et al., 2013).

Sadece iki çalışmada HSP’nın genel popülasyon ve AAA hastalarındaki prevelansı karşılaştırılmıştır. Birinci sağlık merkezinde yapılan çalışmada genel popülasyonda HSP prevalansı %0,05 olarak bulunmuşken, ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP prevalansı %3,6 olarak bulunmuştur. Diğer sağlık merkezinde yapılan çalışmada ise genel popülasyonda HSP prevalansı %0,8 olarak bulunmuşken, ailevi Akdeniz ateşi hastalarında HSP prevalansı %7,2 olarak bulunmuştur (Abbara et al., 2019).

Ailesel Akdeniz ateşi ve Henoch-Schönlein purpurasının birlikteliği ile ilgili ilk vakaları Rotem ve Federgruen 1962 yılında yayınlamıştır. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan HSP’li 7 hasta tanımlamışlar ve bu hastalarda HSP seyrinin daha şiddetli olduğunu vurgulamışlardır. Ancak AAA hastaları ile HSP hastaları arasında artmış bir birliktelik belirtmedikleri dikkat

çekmiştir (Ben-Chetrit and Yazici, 2016). 1967’de Sahar ve ark. 470 AAA hastası tanımlamışlar ve bunların 17’sinde HSP (%2,6) birlikteliği gözlemlemişlerdir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının bazılarında birkaç kez HSP kliniği meydana gelmiştir. Yazarların HSP ve AAA arasındaki ilişkinin belirsiz olduğunu öne sürdükleri görülmüştür (Ben-Chetrit and Yazici, 2016, Sohar et al., 1967).

Ailesel Akdeniz ateşi ile Henoch-Schönlein purpurası ilişkisi açısından daha sonraki vaka serisi Flatau ve ark. tarafından 1982 yılında yapılmış ve 8 hastadan oluşmuştur (Flatau et al., 1982). Schlesinger ve ark. benzer ilişkiyi 1985 yılında İsrail’den bildirmiştir (Aksu and Keser, 2011). Daha sonra 1997’de Özdoğan ve ark. Türkiye’den 207 AAA hastası ile oluşturdukları serilerinin çizelgelerini retrospektif olarak incelemişler ve %7.2 sıklığa karşılık gelen HSP’li 15 hasta olduğunu bulmuşlar. Bunun ise genel pediatrik hasta popülasyonundaki HSP sıklığı olan %0,8’e kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Henoch-Schönlein purpurası ile ilişkili AAA hastalarının grubun geri kalanıyla karşılaştırılması, HSP ile ilişkili hastalarda AAA tanısının daha erken konulduğunu ortaya çıkarmıştır (Aksu and Keser, 2011, Ozdogan et al., 1997). Özdoğan ve ark. ayrıca AAA tanılı 36 hastayı, atak sonrası ilk dışkı örnekleri ile gaitada gizli kan varlığı açısından da prospektif olarak değerlendirmiş ve bu 36 hastanın 17’sinde (%47) gaitada gizli kan pozitifliği saptamışlardır. Bu ise AAA hastalarında gaitada gizli kan varlığını bildiren ilk çalışmadır (Aksu and Keser, 2011, Ozdogan et al., 1997). 2005’de Cattan yayınladığı çalışmada AAA ve HSP varlığında HSP’nin sıklıkla ilk teşhis edilen hastalık olduğu belirtmiş ve AAA’nın sık olduğu etnik bir grupta bir kişiye HSP tanısı konursa AAA klinik bulgu ve semptomları açısından da değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür (Cattan, 2005).

Ailesel Akdeniz ateşi Türk Çalışma Grubu tarafından 2938 Türk AAA hastasının incelenmesi ile ülke çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada, AAA hastalarında HSP sıklığı %2,7 (75/2838) olarak bulunmuştur (Aksu and Keser, 2011, Group, 2005). Türkiye’de yapılan

başka bir çalışmada ise AAA ilişkili vaskülit tanısı olan 23 çocuk hastadan 11'inde (%48) HSP görülmüştür (Tekin et al., 2000).

Henoch-Schönlein purpurası hastalarında AAA ile ilişkili gen mutasyonlarının sıklığı hakkında çok sayıda araştırma bulunmaktadır. İsrail'de Gershoni-Baruch ve ark. tarafından yürütülen bir araştırmada HSP'li 52 hastanın 14'ünde (%27) MEFV gen mutasyonu tespit edilmiştir. Beş vakada bileşik heterozigot mutasyon, 9 vakada ise mutasyona uğramış sadece bir adet alel bulunmaktaymış (Gershoni-Baruch, Broza and Brik, 2003). 2008'de Özçakar ve ark. tarafından 80 HSP hastası incelenmiş ve heterozigot MEFV mutasyon sıklığı %34 olarak bulunmuştur. MEFV mutasyonu olan HSP tanılı hastalarda, mutasyon olmayanlara göre daha erken yaşta başlangıç, klinikte daha fazla ödem ve yüksek akut faz reaktanı yanıtı olduğu bildirilmiştir (Ozcakar et al., 2008).

Özetle Henoch-Schönlein purpurası, AAA ile birlikte en sık görülen vaskülitir. Ailesel Akdeniz ateşi tanılı Henoch-Schönlein purpurası hastalarında görülen klinik bulgular ile klasik AAA hastalarının klinik bulguları arasında fark yoktur. Henoch-Schönlein purpurası hastalığında tanı anındaki yaş belki daha genç olabilir ancak her iki hastalıkta da başlangıç yaşı aynıdır (Aksu and Keser, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmanın etik kurul onayı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 27.09.2022 tarihli 2022/251 numaralı kararı ile alınmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2011- Aralık 2022 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine, çocuk acil servisine başvuran ya da çocuk hastalıkları servisinde yatırılarak takip edilen ve tedavi gören hastalar tarandı. EULAR/PRINTO/PRES (Tablo 7) tanı kriterlerine göre Henoch-Schönlein purpurası tanısı almış, 0-18 yaş aralığında 85 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgisayar sistemi üzerinden hastane arşiv dosyalarındaki bilgiler retrospektif olarak tarandı.

Trombositopenik purpurası olan hastalar, klinik olarak Henoch-Schönlein Purpurası tanı kriterlerine uymayan hastalar ve Ocak 2010'dan önceki hastalar da otomasyon sisteminde klinik bilgileri kayıtlı olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Sosyodemografik özellik olarak başvuru anındaki yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri, anne ve baba arasında akrabalık durumu, tanı öncesinde yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, tanı öncesinde yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü olup olmadığı, tanı aldığı ay ve mevsim belirlendi. Henoch-Schönlein purpuralı hastalardan ailesel Akdeniz ateşi tanısı olanlar tarandı. Hastaların klinik özellikleri olarak; başvurudaki şikayetleri, döküntü bölgesi dağılımı, eklem tutulumu ve dağılımı, ekstremitelerde ödem varlığı ve bölgesi, gastrointestinal sistem bulguları, böbrek tutulumu, skrotal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu olup olmadığı, hastanede yatırılarak ya da ayaktan takip edilenler, hastanede yatırılarak tedavi edilenlerin yatış süreleri, ilk 3 ay içerisinde kaç kere kontrole geldikleri, aldıkları tedavi çeşitleri, tekrarlayan döküntü olup

olmadığı araştırıldı. Tedavide kolşisin kullanan hastalar ile bu hastalarda tekrarlayan döküntü varlığı ve uzun dönem böbrek tutulumu varlığı açısından da tarandı.

Hastaların laboratuvar parametreleri olarak tam kan sayımında lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin, RDW, MPV değerleri, biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, CRP, sedimantasyon, serum amiloid A, romatolojik tetkikleri, koagülasyon parametreleri, gaitada gizli kan varlığı, boğaz kültürü alınıp alınmadığı ve boğaz kültürü sonuçları, genetik testi yapılanlar ve genetik test sonuçları, cilt biyopsisi alınanlar ve cilt biyopsisi sonuçları kaydedildi. Renal tutulum açısından tanı anındaki hematüri, proteinüri bulguları ile uzun dönem böbrek tutulumu (3 ay-12 ay) varlığı araştırıldı. Henoch-Schönlein purpurası tanısı alan hastalardan AAA tanısı olanlar, genetik test yapılanlardan genetik test sonuçları AAA ile uyumlu olan hastalar araştırıldı. Hastaların radyolojik olarak tüm abdomen, üriner, skrotal ultrasonografi çekilip çekilmediği, ultrasonografi çekilen hastaların sonuçları tarandı.

Hastaların laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin, RDW, MPV) Floresan Akım Sitometri yöntemiyle Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Kobe, Japonya) cihazı ile ölçülmüştü.

Abbott Architect C8000 cihazı ile biyokimya parametrelerinden CRP, IgA, ASO, RF, C3, C4 değerleri türbidimetrik yöntemle, üre Üreaz UV yöntemi ile, kreatinin Kinetik Alkalın Pikrat yöntemi ile, spot idrarda protein ve kreatinin End Point yöntemi ile, spot idrar protein/kreatin değeri oranlanarak hesaplamıştı. Sedimantasyon ALARİS ALS 100 cihazında Westergren yöntemi ile ölçülmüştü. Fibrinojen, D-dimer, PTA, PTZ, aPTT, INR Optik Reaksiyon metodu ile Sysmex CS2500 cihazı ile hesaplanmıştı. İdrarda proteinüri ve hematüri varlığı açısından istenen tam idrar tetkiki Floresan Akım sitometri yöntemi ile Sysmex UN cihazı ile bakılmıştı. ANA, C-ANCA, P-ANCA, MPO-ANCA tetkikleri EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG. Seekamp 31. 23560 Lübeck (Germany). Phone: +49 451 2032-0) cihazı ile İndirekt Floresan Antikor (İFA) yöntemi ile çalışılmıştı.

Dış laboratuvarında çalışılan Serum amiloid A, anti-Ds DNA tetkik sonuçları arandı. Gaitada gizli kan varlığı Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd. (#550, Yinhai Street, Hangzhou Economic & Technological Development Area, Hangzhou 310018, P.R. China www.alltests.com.cn) kart testi ile araştırılmıştı.

Retrospektif olarak hastane bilgisayar sistemi üzerinden arşiv taraması ile Henoch-Schönlein purpurası tanısı alan ve kliniğimizde izlenen hastaların özelliklerini ortaya çıkarmak, AAA hastalığına yönelik gen analizi istenen hastaların izlemelerini, tedavilerini ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla verileri kaydedildi.

İstatistiksel veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Gruplara göre normal dağılıma uygunluk gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t-testi, normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 85 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 44'ü (%51,8) kız, 41'i (%48,2) erkek idi. Erkek/kız oranı 0,93 idi. Hastaların tanı anında yaş ortalaması $8,54 \pm 3,8$, ortancası (minimum-maksimum) 8 (2-16,7) idi. Hastaların 59'u (%69,4) 10 yaş altında, 26'sı (%30,6) 10-18 yaş arasında idi. Kız hastalarda tanı anında yaş $8,54 \pm 3,8$ yıl, ortancası (minimum-maksimum) 8,45 (2-16,7) yıl, erkek hastalarda tanı anında yaş $8,41 \pm 4,10$, ortancası (minimum-maksimum) 7,4 (2,4 -16,7) yıl idi.

Tablo 10. Çalışmadaki hastaların genel özelliklerin dağılımı (kız ve erkeklerde tanı anında yaş)

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min- mak)
Tanı Anında Yaş (yıl) (n=85)	$8,54 \pm 3,8$	8 (2-16,7)
Tanı Anında Yaş (kız) (yıl) (n=44)	$8,66 \pm 3,53$	8,45 (2-16,7)
Tanı Anında Yaş (erkek) (yıl) (n=41)	$8,41 \pm 4,10$	7,4 (2,4 -16,7)

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Henoch-Schönlein purpurası tanısı alan hastalardan toplam 8 (%9,4) hastanın AAA tanısı da mevcuttu. Öncesinde AAA tanısı olanların oranı %1,2 (1 hasta), sonrasında AAA tanısı olanların oranı ise %8,2 (7 hasta) idi. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olmayanların oranı ise 77 hasta ile %90,6 idi.

Anne ve babası arasında akrabalığı olanların oranı 6 hasta ile %7,1 idi.

Tablo 11. Çalışmadaki hastaların genel özelliklerin dağılımı (cinsiyet, AAA tanısı olanlar, anne ve baba akrabalığı)

	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Kız	44	51,8
Erkek	41	48,2
AAA Tanısı Olan	8	9,4
Öncesinde AAA Tanısı olan	1	1,2
Sonrasında AAA Tanısı olan	7	8,2
AAA Tanısı olmayan	77	90,6
Anne ve Baba Akrabalığı		
Bilinmiyor	24	28,2
Evet	6	7,1
Hayır	55	64,7

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum), SDS: Standart sapma,

Hastaların vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik tansiyon persentilleri ortalamanın üstünde bulundu. Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon persentilleri tablo 12’da verilmiştir.

Tablo 12. Çalışmadaki hastaların tanı anındaki antropometrik ve fizyometrik ölçümleri

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min- mak)
VA (kg)* (n=59)	34,08 $\pm$ 16,77	28,9 (11,5- 77)
VA Persentili*(n=59)	56,18 $\pm$ 32,57	67 (1,5- 99)
VA SDS* (n=59)	1,05 $\pm$ 0,73	0,85 (0,11- 3,41)
Boy (cm)* (n=57)	132,89 $\pm$ 20,59	129 (94- 180)
Boy Persentili* (n=57)	53 $\pm$ 31,92	57 (1- 99)
Boy SDS* (n=57)	0,93 $\pm$ 0,62	0,79 (0- 2,69)
Vücut Kitle İndeksi* (n=57)	18,65 $\pm$ 5,31	16,64 (12,62- 37,84)
VKİ Persentili* (n=57)	53,49 $\pm$ 35,25	57 (1- 100)
VKİ SDS* (n=57)	1,19 $\pm$ 0,9	1,01 (0,01- 3,59)
Sistolik Tansiyon (mmHg)** (n=33)	103,65 $\pm$ 12,87	107,5 (80- 132)
Sistolik Tansiyon Persentili** (n=33)	64,68 $\pm$ 30,13	73 (3- 99)
Diastolik Tansiyon (mmHg)** (n=33)	64,46 $\pm$ 11,61	64 (40- 95)
Diastolik Tansiyon Persentili** (n=33)	65,36 $\pm$ 28,86	73 (7- 99)

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum), SDS: Standart sapma,

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

*(Neyzi et al., 2015)

** (Flynn et al., 2017)

Etyolojide en sık suçlanan enfeksiyonlar olduğu için Henoch-Schönlein purpurası tanısı almadan önce yakın zamanda geçirilen enfeksiyon açısından değerlendirildiğinde; üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya akut tonsillit öyküsü olan 44 hasta (%51,8), akut gastroenterit öyküsü olan 10 hasta (%11,8) mevcuttu. Alt solunum yolu öyküsü olan hasta yoktu. Hastalardan 31’inde (%36,4) yakın zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü yoktu.

Tablo 13. Henoch-Schönlein purpurası tanısı öncesinde yakın zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü

	Frekans	Yüzde
Yakın Zamanda Geçirilmiş Üsye ve/veya Tonsillit		
Var	44	51,8
Yok	41	48,2
Yakın Zamanda Geçirilmiş Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu		
Var	0	0
Yok	85	100
Yakın Zamanda Geçirilmiş Akut Gastroenterit		
Var	10	11,8
Yok	75	88,2

Son 15 gün içinde herhangi bir enfeksiyon nedeni ile antibakteriyel kullanan hasta sayısı 27 (%31,8) idi. Son 15 gün içerisinde enfeksiyon nedeni en fazla kullanılan antibakteriyel ise %48,1 ile amoksisilin-klavunat idi.

Tablo 14. Henoch-Schönlein purpurası tanısı öncesinde yakın zamanda antibakteriyel kullanımı ve kullanılan antibakteriyel

	Frekans	Yüzde
Son 15 gün İçinde Antibakteriyel Kullanımı		
Var	27	31,8
Yok	58	68,2
Son 15 Gün İçinde Kullanılan Antibakteriyel		
Amoksisilin-klavunat	13	48,1
Ampisilin-sulbaktam	1	3,7
Azitromisin	2	7,4
Benzatin penisilin	3	11,1
Klaritromisin	3	11,1
Klaritromisin ve TMP-SMX*	1	3,7
Metronidazol	1	3,7
Seftriakson	1	3,7
Seftriakson ve metronidazol	1	3,7
Sefuroksim aksetil	1	3,7

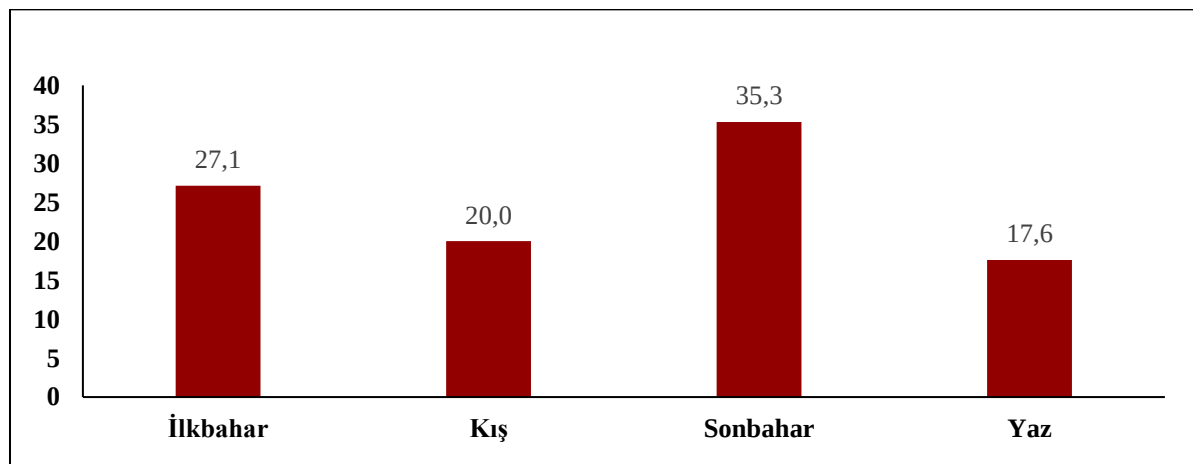
*Trimetoprim-Sülfametoksazol

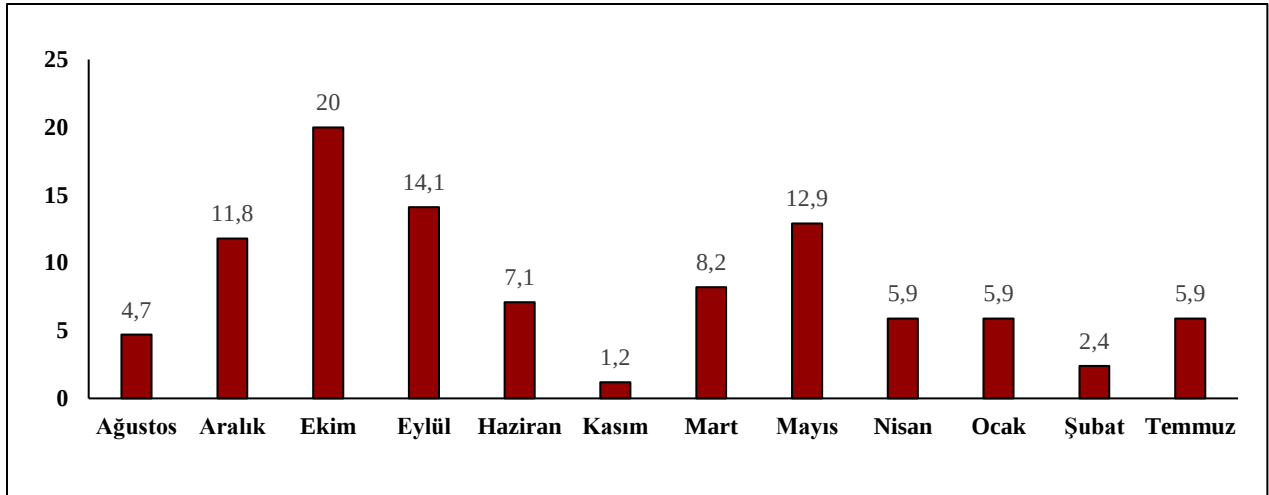
Etyolojik nedene yönelik 20 hastaya (%23,5) genetik test yapılmıştı. Genetik test sonuçları en sık 8 hasta ile %40 hastada normal olarak raporlanmıştı. Diğer 12 hastanın genetik test sonuçları; 1 hastada (%5) E148Q heterozigot, 2 hastada (%10) E148Q heterozigot ve 5 adet polimorfizm, 1 hastada (%5) M680I heterozigot, 2 hastada (%10) M694V homozigot, 4 hastada (%20) R202Q heterozigot, 1 hastada (%5) R202Q homozigot, 1 hastada (%5) R202Q ve M694V heterozigot olarak sonuçlanmıştı. Katılımcıların %60'ının test sonucu AAA için destekleyici iken, %40'ının test sonucu destekleyici değildi.

Tablo 15. Genetik test sonuçları

	Frekans	Yüzde
Genetik Test		
Yapılmamış	65	76,5
Yapılmış	20	23,5
Genetik Test Sonucu		
Normal	8	40
E148Q Heterozigot	1	5
E148Q Heterozigot ve 5 Adet Polimorfizm	2	10
M680I Heterozigot	1	5
M694V Homozigot	2	10
R202Q Heterozigot	4	20
R202Q Homozigot	1	5
R202Q ve M694V Heterozigot	1	5

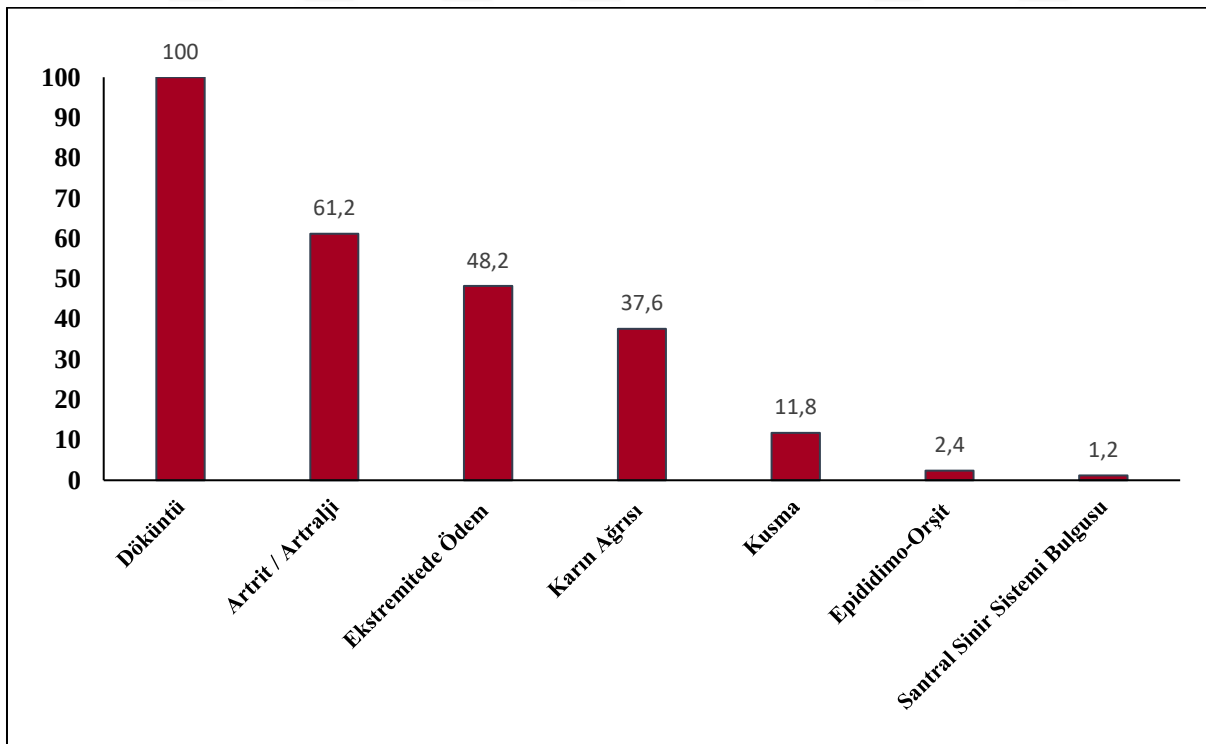
Hastaların tanı aldığı mevsimlere bakıldığında %15 yaz, %17 kış, %23 ilkbaharda iken en yüksek oran %35,3 ile sonbaharda olmuştur. Tanı aldığı aylara bakıldığında ise en yüksek oran %20 ile ekim ayında olmuştur.

**Şekil 14. Hastaların tanı aldığı mevsimler**



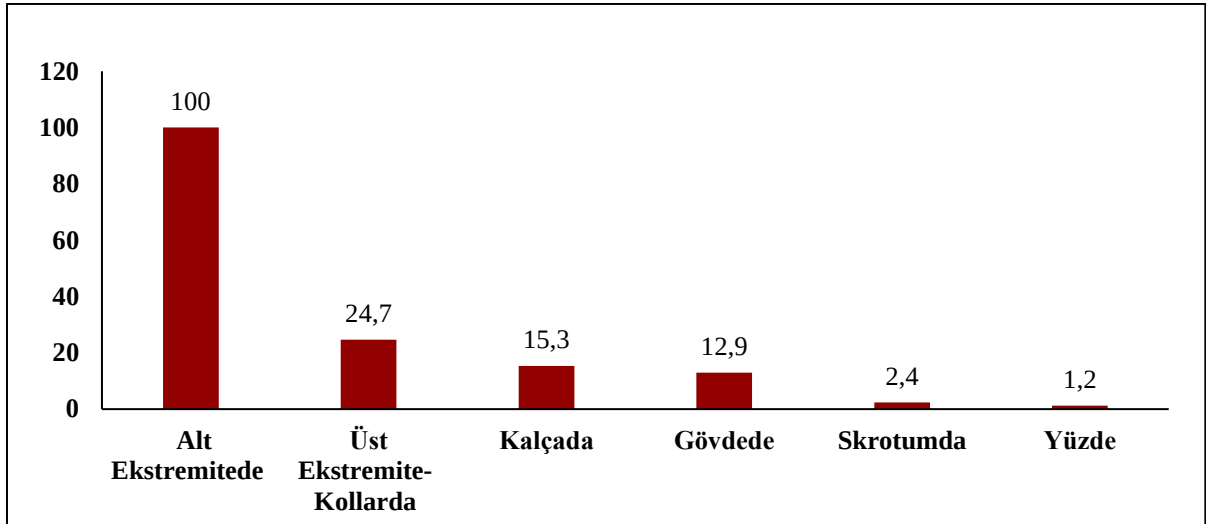
Şekil 15. Hastaların tanı aldığı aylar

Klinik bulgu olarak 85 (%100) hastanın tamamında döküntü vardı. Hastaların 52'sinde (%61,2) artrit ve artralji, 41'inde (%48,2) ekstremitelerde ödeme, 32'sinde (%37,6) karın ağrısı, 10'unda (%11,8) kusma, 2'sinde (%2,4) epididimoorşit, 1'inde (%1,2) santral sinir sistemi bulgusu vardı.



Şekil 16. Hastaların klinik bulgularının dağılımı

Tüm hastalarda döküntü görüldüğü gibi alt ekstremitelerde döküntü de 85 (%100) hastanın hepsinde vardı. Döküntüsü üst ekstremit ve kollarda olan 21 hasta (%24,7), kalçada olan 11 hasta (%15,3), gövdede olan 11 hasta (%15,3), skrotumda olan 2 hasta (%2,4) ve yüzde olan 1 hasta (%1,2) vardı.



Şekil 17. Döküntü bölgelerinin dağılımı

Kontrolleri ve takibi yapılan 8 hastada (%9,4) döküntüler tekrarlamıştı.

Hastalardaki döküntü tekrarı ise ortalama 41,25 (minimum:15- maksimum:90) gün sonra görülmüştü.

Döküntü tekrarlaması durumu ile kız ve erkek cinsiyette olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,268$).

Döküntüsü tekrar edenlerde tanı anında yaş ortalama değeri 6,7 iken tekrar etmeyenlerde ortalama değer 8,73 olarak elde edilmiştir. Döküntü tekrarlama durumuna göre 10 yaş altı ve 10-18 yaş arası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,425$).

Tablo 16. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (cinsiyet, yaş grubu)

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
Cinsiyet				
Kız	6 (75)	38 (49,4)	---	0,268
Erkek	2 (25)	39 (50,6)		
Döküntü				
Var	8 (100)	77 (100)	---	---
Yaş grubu				
10 yaş altı	7 (87,5)	52 (67,5)	---	0,425
10 ile 18 yaş arası	1 (12,5)	25 (32,5)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Döküntünün tekrarlama durumuna göre döküntünün kalçada olmasının dağılımları farklılık göstermiştir ($p=0,017$). Döküntüsü tekrarlayanlarda kalçada döküntüsü olanların oranı %50 iken tekrar etmeyenlerde kalçada döküntü olanların oranı %11,7 olarak elde edilmiştir.

Tablo 17. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (döküntü bölgesi)

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
Alt Ekstremitede				
Var	8 (100)	77 (100)	---	---
Yok	0 (0)	0 (0)		
Üst Ekstremit ve Kollarda				
Var	2 (25)	19 (24,7)	---	1,000
Yok	6 (75)	58 (75,3)		
Kalçada				
Var	4 (50)	9 (11,7)	---	0,017
Yok	4 (50)	68 (88,3)		
Gövdede				
Var	1 (12,5)	10 (13)	---	1,000
Yok	7 (87,5)	67 (87)		
Skrotumda				
Var	0 (0)	2 (2,6)	---	1,000
Yok	8 (100)	75 (97,4)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Döküntünün tekrarlama durumuna göre bacaklarda artrit ve artralji olmasının dağılımları farklılık göstermiştir ($p=0,049$). Döküntüsü tekrarlayanlarda bacaklarda artrit ve

artralji olanların oranı %37,5 iken tekrar etmeyenlerde döküntü olanların oranı %9,1 olarak elde edilmiştir.

Tablo 18. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (artrit ve artralji, ekstremitede ödem)

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
Artrit ve Artralji				
Var	6 (75)	46 (59,7)	---	0,475
Yok	2 (25)	31 (40,3)		
Artrit ve Artralji ayak bileğinde				
Var	3 (37,5)	28 (36,4)	---	1,000
Yok	5 (62,5)	49 (63,6)		
Artrit ve Artralji Ayakta				
Var	0 (0)	16 (20,8)	---	0,342
Yok	8 (100)	61 (79,2)		
Artrit ve Artralji bacaklarda				
Var	3 (37,5)	7 (9,1)	---	0,049
Yok	5 (62,5)	70 (90,9)		
Artrit ve Artralji dizde				
Var	2 (25)	10 (13)	---	0,314
Yok	6 (75)	67 (87)		
Artrit ve Artralji el/ el bileğinde				
Var	1 (12,5)	11 (14,3)	---	1,000
Yok	7 (87,5)	66 (85,7)		
Artrit ve Artralji dirsekte				
Var	0 (0)	5 (6,5)	---	1,000
Yok	8 (100)	72 (93,5)		
Artrit ve Artralji omuzda				
Var	0 (0)	1 (1,3)	---	1,000
Yok	8 (100)	76 (98,7)		
Ekstremitede ödem var mı?				
Var	3 (37,5)	38 (49,4)	---	0,714
Yok	5 (62,5)	39 (50,6)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Döküntünün tekrarlamasına göre karın ağrısı, kusma, epididimo-orşit ve santral sinir sistemi bulgusu, gaitada gizli kan varlığı dağılımları farklılık göstermemiştir ($p>0,050$).

Tablo 19. Döküntü tekrarı olması durumuna göre kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması (diğer klinik bulgular, gaitada gizli kan)

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
Karın Ağrısı				
Var	4 (50)	28 (36,4)	---	0,468
Yok	4 (50)	49 (63,6)		
Kusma				
Var	1 (12,5)	9 (11,7)	---	1,000
Yok	7 (87,5)	68 (88,3)		
Epididimo-orşit				
Var	0 (0)	2 (2,6)	---	1,000
Yok	8 (100)	75 (97,4)		
Santral Sinir Sistemi Bulgusu				
Var	0 (0)	1 (1,3)	---	1,000
Yok	8 (100)	76 (98,7)		
Gaita Gizli Kan Sonucu				
Negatif	5 (62,5)	50 (72,5)	---	0,682
Pozitif	3 (37,5)	19 (27,5)		

*Friedman Testi; frekans (yüzde)

Döküntüsü tekrar edenlerde CRP (mg/L) ortanca değeri 1,39 iken tekrar etmeyenlerde ortanca değer 9,1 olarak elde edilmiştir ve döküntü tekrarlama durumuna göre CRP (mg/L) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,017).

Döküntüsü tekrar edenlerde white blood cell (WBC) ortanca değeri 10730/mm³ iken tekrar etmeyenlerde ortanca değer 9870/mm³ olarak elde edilmiştir ve döküntü tekrarlama durumuna göre WBC ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,532).

Döküntüsü tekrar edenlerde nötrofil sayısı/mm³ ortanca değeri 6055/mm³ iken tekrar etmeyenlerde ortanca değer 5750/mm³ olarak elde edilmiştir ve döküntü tekrarlama durumuna göre nötrofil sayısı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,928).

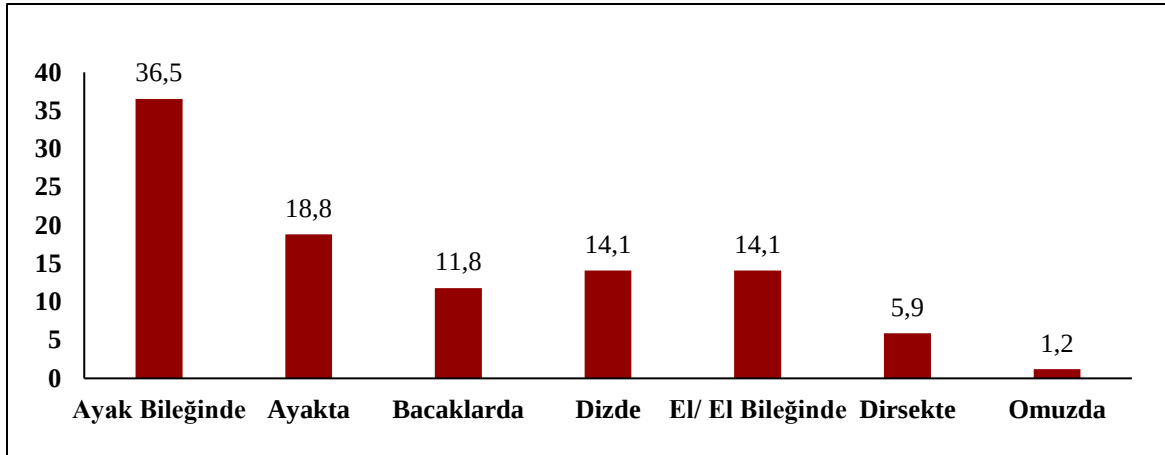
Döküntüsü tekrar edenlerde lenfosit sayısı/mm³ ortanca değeri 2750/mm³ iken tekrar etmeyenlerde ortanca değer 2630/mm³ olarak elde edilmiştir ve döküntü tekrarlama durumuna göre lenfosit sayısı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,821).

Tablo 20. Döküntü tekrarı olması durumuna göre nicel değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması

	Döküntü Tekrarı				Test İst	p
	Var		Yok			
Tanı Anında Yaş	6,7 ± 3,12	6,2 (2- 12,3)	8,73 ± 3,83	8,1 (2,4-16,7)	-1,45	0,151 *
CRP (mg /L)	2,51 ± 2,77	1,39 (0,1-6,94)	20,16 ± 27,99	9,1 (0,1-128,2)	149,5	0,017 **
WBC (mm ³ 'te)	10730 ± 2612,69	10730 (5830-14400)	10546,36 ± 4236,23	9870 (2870-26600)	266,5	0,532 **
Nötrofil Sayısı (mm ³ 'te)	6175,38 ± 2422,1	6055 (2600-9400)	6554,65 ± 3664,96	5750 (1061-22900)	302	0,928 **
Lenfosit Sayısı (mm ³ 'te)	3005 ± 1454,2	2750 (1330-5440)	2936,03 ± 1677,96	2630 (0-11300)	293	0,821 **

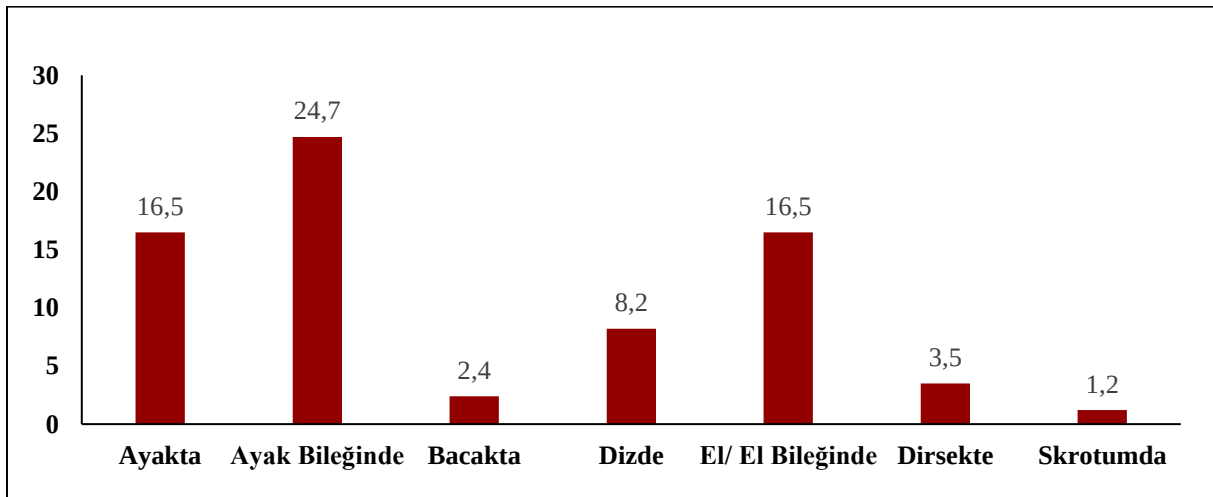
*Bağımsız Örnekler t Testi; **Mann Whitney U Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum-maksimum)

Artrit ve artralji şikâyeti olan 52 hasta (%61,2) vardı. Artrit ve artralji şikâyeti; 31 hastada (%36,5) ayak bileğinde, 16 hastada (%18,8) ayakta, 12 hastada (%14,1) dizde, 12 hastada (%14,1) el ve el bileğinde, 10 hastada (%11,8) bacaklarda, 5 hastada (%5,9) dirsekte, 1 hastada (%1,2) ise omuzda vardı.



Şekil 18. Artrit ve artralji görülen bölgelerin dağılımı

Ekstremit ve skrotumda ödem gelişen 41 hasta (%48,2) var iken, bu hastalardan 14'ünün (16,5) ayak dorsalinde, 21'nin (%24,7) ayak bileğinde, 2'sinin (%2,4) bacağında, 7'sinin (%8,2) dizinde, 14'ünün (%16,5) el ve el bileğinde, 3'ünün (%3,5) dirseğinde, 1'nin (%1,2) ise skrotumunda ödem gelişmişti.



Şekil 19. Ödem görülen bölgelerin dağılımı

Henoch-Schöenlein purpurasında gastrointestinal sistem tutulumu açısından gaitada gizli kan testi tüm hastalardan istendiği halde 8 hasta (%9,4) test vermemişti. Gaita tetkiki veren 77 hastanın 55'inde (%64,7) gaitada gizli kan testi negatif, 22'sinde (%25,9) ise pozitif olarak sonuçlanmıştı. Beş hastada (%5,9) hemotokezya da görülmüştü. Melena tarif eden hasta yoktu.

Tablo 21. Gaita tetkik sonuçlarının dağılımı

	Frekans	Yüzde
Gaita Gizli Kan		
Gaita Tetkiki Vermemiş	8	9,4
Negatif	55	64,7
Pozitif	22	25,9
Gaitada Tetkikinde Hemotekezya veya Melena varlığı		
Yok	80	94,1
Hematokezya	5	5,9
Melena	0	0

Böbrek tutulumu 85 hastanın 45'inde (%52,9) mevcuttu. Tam idrar tetkikinde protein bandı (proteinüri) pozitif olan 28 hasta (%32,9), kan bandı (mikroskopik hematüri) pozitif olan 34 hasta (%40) vardı. Bu hastalardan 20'sinde (%44) hem proteinüri hem hematüri, 14'ünde (%31,1) izole hematüri, 11'inde (%24,4) izole proteinüri mevcuttu. Makroskopik hematüri ise 1 hastada (%1,2) görülmüştü. Spot idrarda protein/kreatinin oranı 42 hastada (%49) bakılmıştı ve spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılan hastaların 13'ünde (%31) değer 0,2'nin üstünde proteinüri ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı. Uzun dönemde (3 ay-12 ay) böbrek tutulumu görülen 7 hasta (%8,2) vardı. Uzun dönemde görülen böbrek tutulumları; 4 hastada nefrotik sendrom, 2 hastada nefritik sendrom, 1 hastada nefrotik ve nefritik sendrom birlikteliği şeklinde idi. Böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması $\pm$ standart sapmasının $8,84 \pm 3,18$ olduğu görüldü.

Tablo 22. Böbrek tutulumu, idrar tetkiki sonuçları ve uzun dönem böbrek tutulumu dağılımı

	Frekans	Yüzde
Böbrek tutulumu		
Var	45	52,9
Yok	40	47,1
İdrarda Proteinüri		
Pozitif	28	32,9
Negatif	57	67,1
Mikroskopik Hematüri		
Var	34	40
Yok	51	60
Makroskopik Hematüri		
Var	1	1,2
Yok	84	98,8
Uzun Dönemde Böbrek Tutulumu		
Var	7	8,2
Yok	78	91,8
Spot idrar protein/kreatinin		
Bakılmış	42	49,0
Bakılmamış	43	51,0
Spot idrarda protein/kreatinin		
0,2'nin üstünde	13	31,0
0,2'nin altında	29	69,0

Böbrek tutulumu olan kız ve erkek hastaların dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,518$).

Tablo 23. Böbrek tutulumu olan kız ve erkek hastaların dağılımı

	Cinsiyet		Test İst	p*
	Kız	Erkek		
Böbrek tutulumu				
Var	25 (56,8)	20 (48,8)	---	0,518
Yok	19 (43,2)	21 (51,2)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

On yaş altı ve 10-18 yaş arası hastaların böbrek tutulumları değerlendirildiğinde 10 yaştan küçük olan hasta grubundaki 59 hastanın 29'unda (%31,2) böbrek tutulumu varken, 10-18 yaş arası olan hasta grubundaki 26 hastanın 16'sında (%61,5) böbrek tutulumu mevcuttu.

On yaş altı ve 10-18 yaş arası hastaların böbrek tutulumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,350$).

Tablo 24. Yaş gruplarına göre (10 yaş altı ve 10-18 yaş arası) böbrek tutulumu

Yaş	Böbrek Tutulumu		Test İst	p*
	Var	Yok		
10 yaş altı	29 (64,4)	30 (75)	---	0,350
10-18 yaş arası	16 (35,6)	10 (25)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

On yaş altı ve 10-18 yaş arası hastaların uzun dönem böbrek tutulumları değerlendirildiğinde 10 yaştan küçük olan hasta grubundaki 59 hastanın 3'ünde (%42,9) uzun dönem böbrek tutulumu varken, 10-18 yaş arası olan hasta grubundaki 26 hastanın 4'ünde (%57,1) uzun dönem böbrek tutulumu mevcuttu. 10 yaş altı ve 10-18 yaş arası hastaların uzun dönem böbrek tutulumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,193$).

Tablo 25. Yaş gruplarına göre (10 yaş altı ve 10-18 yaş arası) uzun dönem böbrek tutulumu

Yaş	Uzun dönem böbrek tutulumu		Test İst	p*
	Var	Yok		
10 yaş altı	3 (42,9)	56 (54,1)	---	0,193
10-18 yaş arası	4 (57,1)	22 (28,2)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Döküntü tekrar etme durumuna göre idrarda proteinüri pozitifliği dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p=1,000$)

Tablo 26. Döküntü tekrarı olan ve olmayan gruplara göre idrarda proteinüri pozitifliğinin dağılımlarının karşılaştırılması

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
İdrarda Proteinüri				
Negatif	5 (62,5)	52 (67,5)	---	1,000
Pozitif	3 (37,5)	25 (32,5)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Döküntü tekrar etme durumuna göre idrarda hematüri varlığı dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir (p=0,708).

Tablo 27. Döküntü tekrarı olan ve olmayan gruplara göre idrarda hematüri pozitifliğinin dağılımlarının karşılaştırılması

	Döküntü Tekrarı Var Mı?		Test İst	p*
	Var	Yok		
İdrarda hematüri				
Negatif	4 (50)	47 (61)	---	0,708
Pozitif	4 (50)	30 (39)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

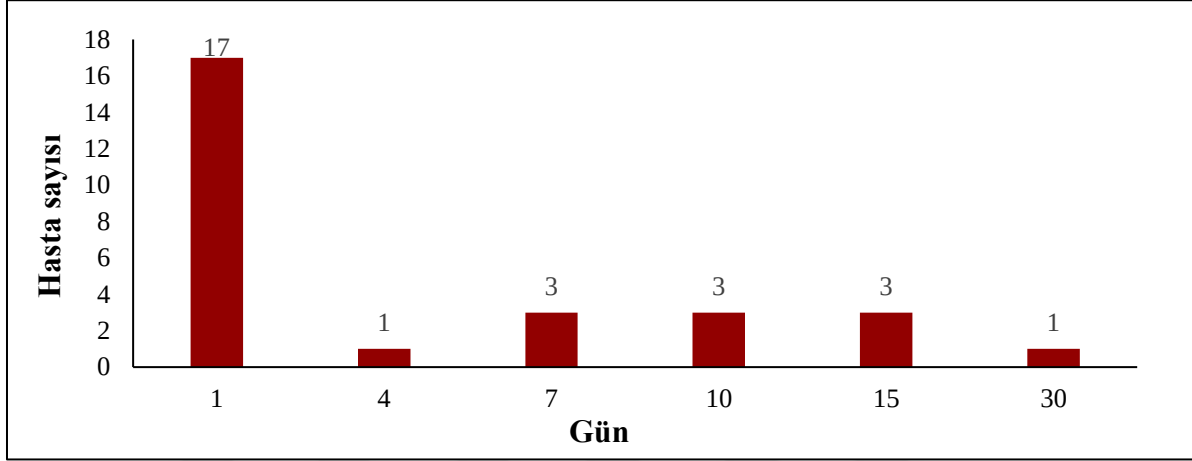
Uzun dönem böbrek tutulumu ile döküntü tekrarının olması karşılaştırıldığında 4 hastada uzun dönem böbrek tutulumu ve döküntü tekrarı birlikte görülmüşken, 4 hastada (%50) görülmemiştir. Döküntünün tekrarlaması ve uzun dönem böbrek tutulumu birlikteliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=1)

Tablo 28. Döküntü tekrarı olması durumuna göre uzun dönem böbrek tutulumunun değerlendirilmesi

	Döküntü Tekrarı		Test İst	p*
	Var	Yok		
Uzun Dönem Böbrek Tutulumu				
Var	4 (50)	41 (48,2)	---	1,000
Yok	4 (50)	36 (42,3)		

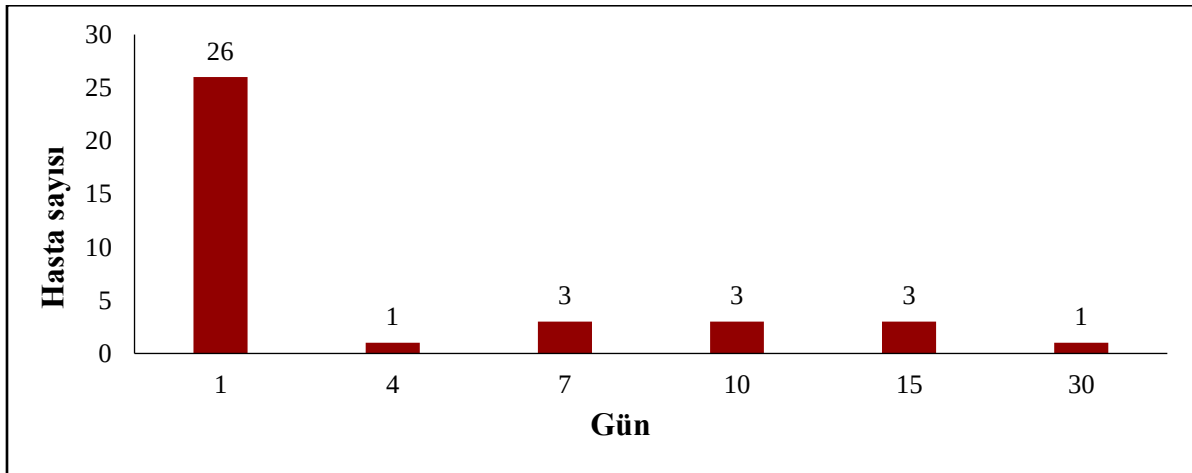
*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

İdrar tetkikinde proteinüri tespit edilen 28 hastanın 17'sinde (%60,7) proteinüri tanı anında mevcuttu. Hastalarda idrarda proteinüri gelişme süresi ortalama $5,25 \pm 6,89$ gün, ortancası 1 gün ve minimum- maksimum değerleri ise 1-30 gün idi.



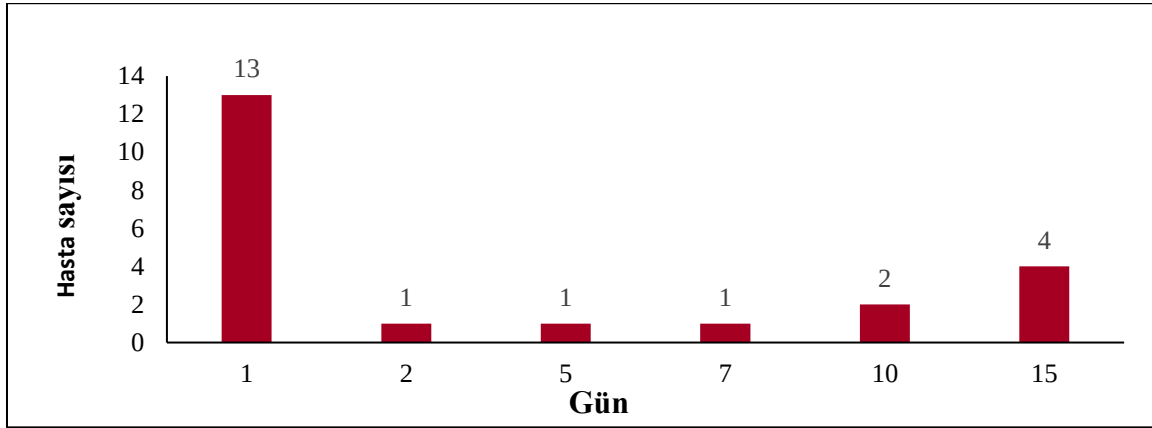
Şekil 20. İdrarda proteinüri gelişme süreleri

İdrar tetkikinde hematürisi olan 34 hastanın 26'sında (%76,5) hematüri tanı anında mevcuttu. Hastalarda idrarda hematüri gelişme süresi ortalama $3,59 \pm 6,32$ gün, ortancası 1 gün ve minimum- maksimum değerleri ise 1-30 gün idi.



Şekil 21. İdrarda hematüri gelişme süreleri

Gaitada gizli kan (GGK) testi pozitif olan 22 hastanın 13'ünde (%59,1) GGK tanısı anında pozitif idi. Hastalarda GGK pozitifliği gelişme süresi ortalama $4,86 \pm 5,65$ gün, ortancası 1 gün ve minimum- maksimum değerleri ise 1-15 gün idi.



Şekil 22. Gaitada gizli kan testi pozitifliği gelişme süreleri

Tablo 29. Tanı anında ve sonrasında proteinüri, hematüri ve gaitada gizli kan pozitifliğinin gelişme süreleri [Ortalama $\pm$ Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum)]

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min-mak)
Proteinüri Gelişme Süresi (gün) (n=28)	5,25 $\pm$ 6,89	1 (1-30)
Hematüri Gelişme Süresi (gün) (n=34)	3,59 $\pm$ 6,32	1 (1-30)
GGK Testi Pozitif olma süresi (gün) (n=22)	4,86 $\pm$ 5,65	1 (1-15)

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Hastaların tam kan sayımında lökosit değerleri $2870/\text{mm}^3$ ile $26600/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup, ortalaması $10563,65 \pm 4099,79/\text{mm}^3$ ve medyanı $9900/\text{mm}^3$ idi. Nötrofil değerleri $1061/\text{mm}^3$ ile $22900/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup, ortalaması $6518,95 \pm 3557,24/\text{mm}^3$ ve medyanı $5750/\text{mm}^3$ idi. Lenfosit değerleri $934/\text{mm}^3$ ile $11300/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup, ortalaması $2995,74 \pm 1627,22/\text{mm}^3$ ve medyanı $2640/\text{mm}^3$ idi. Hemogloblin değerleri 10 g/dL ile 16,2 g/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $12,9 \pm 1,12$ g/dL ve medyanı 12,9 g/dL idi. RDW yüzdesi %9 ile %18 arasında değişmekte olup, ortalaması $14,6 \pm 1,68$ ve medyanı %15 idi. Trombosit değerleri $135000/\text{mm}^3$ ile $6470000/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup, ortalaması $359096,47 \pm 93326,47/\text{mm}^3$ ve medyanı $352900/\text{mm}^3$ idi.

MPV değerleri 4,78 fL ile 13,1 fL arasında değişmekte olup, ortalaması $7,93 \pm 1,59$ fL ve medyanı 7.6 fL idi.

Tablo 30. Tam kan sayımı değerlerinin dağılımı

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min - mak)
WBC (mm³)	10563,65 $\pm$ 4099,79	9900 (2870- 26600)
Hgb (g /dL)	12,9 $\pm$ 1,12	12,9 (10- 16,2)
Hct (%)	38,55 $\pm$ 3,02	38,3 (32,5- 49)
MCV (fL)	80,45 $\pm$ 5,32	80,9 (62,3- 91,6)
RDW (%)	14,6 $\pm$ 1,68	15 (9- 18)
Nötrofil Yüzdesi (%)	59,49 $\pm$ 13,63	59,6 (21- 88,4)
Nötrofil Sayısı (mm³)	6518,95 $\pm$ 3557,24	5750 (1061- 22900)
Lenfosit Yüzdesi (%)	30,61 $\pm$ 12,41	29,5 (6,5- 67,6)
Lenfosit Sayısı (mm³)	2995,74 $\pm$ 1627,22	2640 (934- 11300)
Platelet (mm³)	359096,47 $\pm$ 93326,47	352900 (135000- 647000)
MPV (fL)	7,93 $\pm$ 1,59	7,6 (4,78- 13,1)

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum), dL: Desilitre, Hgb: hemoglobin, Hct: Hematokrit, fL: Femtolitre, mm³: Milimetreküp, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, WBC: Beyaz kan hücresi

Hastaların biyokimya değerlerinde: CRP değerleri 0.1-128,2 mg/L arasında değişmekte olup ortalaması $18,5 \pm 27,14$ mg/L ve medyanı 7 mg/L idi. CRP bakılan 77 hastanın CRP değerleri sınıflandırıldığında 46 hastada (%54,1) hastanemiz referans aralığı üst sınırı olan 5 mg/L'nin üzerinde yani yüksek elde edilmişti.

Sedimentasyon değerleri 1-92 mm/saat arasında değişmekte olup ortalaması $29,78 \pm 20,91$ mm/saat ve medyanı 25 mm/saat idi. 58 hastada sedimentasyon değeri bakılmıştı ve 31 hastada sedimentasyon değeri >20 mm/saat olarak yüksek elde edilmişti.

Ferritin değerleri 10,2- 280,49 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmekte olup ortalaması $104,84 \pm 80,44$ $\mu\text{g/L}$ ve medyanı 80,84 $\mu\text{g/L}$ idi. Hastanemiz referans aralığına göre (10-204 $\mu\text{g/L}$) ferritin değeri bakılan 23 hastanın 3'ünde referans aralığının üstünde yüksek idi.

Fibrinojen değerleri 64 – 721 mg/L arasında değişmekte olup ortalaması $355,39 \pm 122,1$ mg/L ve medyanı 362,19 mg/L idi. 43 hastada fibrinojen değeri bakılmıştı. Hastanemiz referans aralığı olan 170-420 mg/dL'nin üzerinde fibrinojen değeri olan 10 hasta bulunmaktaydı.

Serum amiloid A değerleri 0,005– 21,1 mg/L arasında değişmekte olup ortalaması 2,37 $\pm 4,96$ mg/L ve medyanı 0,50 mg/L idi. Hastaların 24'ünde (%28) Serum amiloid A (SAA) bakılmıştı. Bakılan SAA değerleri sınıflandırıldığında hastaların 11'inde (%45,8) hastanemiz referans aralığı üst sınırı olan 0,64 mg/dL'nin üzerinde yani yüksek elde edilmişti.

Bakılan üre, kreatinin değerleri tüm hastalarda yaşıa göre normal aralıkta idi.

IgA değeri 22 hastada bakılmıştı. 22 hastanın hepsinde IgA değerleri yaşıa göre normal aralıkta idi.

Antistreptolizin O (ASO) 32 hastada çalışılmıştı. Hastanemiz referans aralığı olan 0-200 kıu/L üzerinde olan 12 hasta sonucu bulunmaktaydı.

Romatoid faktör (RF) 23 hastada çalışılmış ve tüm hastalarda <20 kıu/L referans değerinin altında elde edilmişti.

C3 değeri (referans aralığı: 80-170 mg/dL) 42 hastada ve C4 değeri (referans aralığı: 14-44 mg/dL) 38 hastada bakılmıştı. Tüm hastalarda yaşıa göre normal aralıkta idi.

Hastaların koagölasyon parametreleri değerlendirildiğinde; kalp kapak hastalığı nedeni ile warfarin kullanan bir hasta dışındaki diğer hastalarda normal değer aralığında olduğu görüldü.

Hastaların D-dimer değerleri 0,49-23,06 mg/dl arasında olup ortalaması $5,29 \pm 5,38$ mg/dl, medyanı 3,4 mg/dl ile yüksek idi (hastanemiz normal referans aralığı $<0,5$ mg/dl). D-dimer değeri bakılan 27 hastadan 25'inde D-dimer 0,5 mg/dL'nin üzerinde ölçülmüştü.

Tablo 31. Biyokimya değerlerinin dağılımı

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min - mak)
CRP (mg/L) (n=77)	$18,5 \pm 27,14$	7 (0,1- 128,2)
Sedimentasyon (n=58)	$29,78 \pm 20,91$	25 (1- 92)
Fibrinojen (mg/L) (n=43)	$355,39 \pm 122,1$	362,19 (64- 721)
Ferritin (μg/L) (n=23)	$104,84 \pm 80,44$	80,84 (10,2- 280,49)
Üre (mg/dL) (n=84)	$26,82 \pm 11,86$	24 (6- 73)
Kreatin (mg/dL) (n=85)	$0,55 \pm 0,11$	0,53 (0,33- 0,9)
SAA (mg/dL) (n=24)	$2,37 \pm 4,96$	0,50 (0,005 – 21,1)
IgA (mg/dL) (n=22)	$197,23 \pm 83,79$	174,94 (84,45- 419)
ASO ((kIU /L) (n=32)	$259,61 \pm 266,47$	167 (2- 800)
RF (kIU / L) (n=23)	$10,24 \pm 6,68$	10 (2- 20)
C3 (mg /dL) (n=42)	$145,78 \pm 23,75$	146,5 (90- 219)
C4 (mg /dL) (n=38)	$30,77 \pm 9,65$	29,4 (13,7- 55,4)

Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum), ASO: Antistreptolizin O, CRP: C-reaktif protein, IgA: İmmünglobülin A, RF: Romatoid faktör, SAA: Serum amiloid A

Boğaz kültürü alınanların oranı 16 hasta ile %18,8 idi ve boğaz kültüründe en fazla görülen sonuç %87,5 ile boğaz kültüründe üreme olmayanlara aitti.

Tablo 32. Boğaz kültürü sonuçları

	Frekans	Yüzde
Boğaz Kültürü		
Alınmamış	69	81,2
Alınmış	16	18,8
Boğaz Kültürü Sonucu		
Üreme Yok	14	87,5
GAS Üreme Var*	1	6,3
Üreme Yok Hızlı AGBHS Pozitif**	1	6,3

*GAS: Grup A streptokok

**AGBHS: A grubu beta hemolitik streptokok

Romatolojik tetkiklerden; ANA çalışılanların oranı 30 hasta ile %35,3'tü ve elde edilen sonuçlarda en yüksek oranın %86,7 ile negatif olduğu görüldü. P-ANCA (MPO-ANCA) çalışılanların oranı 22 hasta ile %25,9 idi. Elde edilen sonuçlardan %13,6'sı (3 hasta) pozitif, %86,4'ü (19 hasta) negatifti. C-ANCA(PR3) çalışılanların oranı 24 hasta ile %28,2 idi ve elde edilen tüm sonuçlar negatifti. Anti-Ds DNA çalışılanların oranı 11 hasta ile %12,9 idi ve elde edilen tüm sonuçlar negatifti.

Tablo 33. Romatolojik tetkiklerin frekans dağılımları

	Frekans	Yüzde
ANA		
Çalışılmamış	55	64,7
Çalışılmış	30	35,3
ANA Sonuç		
Negatif	26	86,7
Pozitif (Granüler Patern)	1	3,3
Pozitif (Benekli Patern)	1	3,3
Pozitif (Granüler Patern)	1	3,3
Pozitif (Homojen Patern)	1	3,3
P-ANCA (MPO-ANCA)		
Çalışılmamış	63	74,1
Çalışılmış	22	25,9
P-ANCA (MPO-ANCA) Sonuç		
Negatif	19	86,4
Pozitif	3	13,6
C-ANCA (PR3-ANCA)		
Çalışılmamış	61	71,8
Çalışılmış	24	28,2
C- ANCA (PR3-ANCA) Sonuç		
Negatif	24	100
Pozitif	0	0
Anti-Ds DNA		
Çalışılmamış	74	87,1
Çalışılmış	11	12,9
Anti-Ds DNA		
Negatif	11	100
Pozitif	0	0

ANA: Antinükleer antikor, C-ANCA: Sitoplazmik tip anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, P-ANCA: Perinükleer tip anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, MPO: Miyeloperoksidaz

Cilt biyopsisi alınanların oranı 9 hasta ile %10,6 idi ve cilt biyopsisi sonuçları en fazla %66,7 oran ile lökositoklastik vaskülit olarak raporlanmıştı.

Tablo 34. Cilt biyopsisi sonuçları

	Frekans	Yüzde
Cilt Biyopsisi		
Alınmamış	76	89,4
Alınmış	9	10,6
Cilt Biyopsisi Sonucu		
Normal	1	11,1
Lökositoklastik vaskülit	6	66,7
Lökositoklastik vaskülit benzeri ilaç erüpsiyonu	1	11,1
Lenfositik vaskülit	1	11,1

Radyolojik tetkik olarak abdomen ultrasonografi (USG) 85 hastanın 32'sine (%37,6) yapılmıştı. Bu 32 hastanın yapılan abdomen USG'lerinden 16'sı (%50) normal olarak raporlanmıştı. Batın içi serbest sıvı 7 hastada (%21,9), splenomegali 1 hastada (%3,1), mesanede ekojenite/internal eko 7 hastada (%21,9), üriner taş/kristal/ekojenite 2 hastada (%6,3), lenfadenit 5 hastada (%15,6), ileus 1 hastada (%3,1) saptandı. Abdomen USG'de hiçbir hastada hepatomegali saptanmamıştı. Abdomen USG sonuç dağılımları tablo 35'te verilmiştir.

Tablo 35. Abdomen ultrasonografi sonuçları dağılımı

	Frekans	Yüzde
Abdomen USG		
Yapılmış	32	37,6
Yapılmamış	53	62,4
Abdomen USG Sonucu		
Normal	16	50
Normal değil	16	50
Batın İçi Serbest Sıvı		
Saptandı	7	21,9
Saptanmadı	25	78,1
Hepatolomegali		
Saptandı	0	0
Saptanmadı	32	100
Splenomegali		
Saptandı	1	3,1
Saptanmadı	31	96,9
Mesanede Ekojenite artışı ve İnternal Eko		
Saptandı	7	21,9
Saptanmadı	25	78,1
Üriner Taşı ile Kristal ve Kaliektazi		
Saptandı	2	6,3
Saptanmadı	30	93,8
Lenfadenit		
Saptandı	5	15,6
Saptanmadı	27	84,4
İleus		
Saptandı	1	3,1
Saptanmadı	31	96,6

Abdomen USG dışında radyolojik görüntüleme olarak 85 hastanın 8'ine (90,6) üriner USG, 2'sine ise skrotal USG çekilmişti. Üriner USG'de 4 hastanın (%50) sonucu normal olarak raporlanmıştı. Diğer üriner USG sonuçları ise 1 hastada (%12,5) mesane duvarında minimal trabekülasyon artışı, 1 hastada (%12,5) sağ aks anomalisi, evre 1 hidronefroz, sol toplayıcı sistemde belirginleşme, 1 hastada (%12,5) sağ böbrek üst kesimde anteriorda parankimal defekt, 1 hastada (%12,5) sol böbrekte agenezi/ hipoplazi, sağ ektopik böbrek olarak raporlanmıştı.

Tablo 36. Üriner ultrasonografi sonuçlarının dağılımı

	Frekans	Yüzde
Üriner USG		
Yapılmış	8	9,4
Yapılmamış	77	90,6
Üriner USG Sonucu		
▪ Normal	4	50
▪ Mesane duvarında minimal trabekülasyon artışı	1	12,5
▪ Sağ aks anomalisi, evre 1 hidronefroz, sol böbrek toplayıcı sistemde belirginleşme	1	12,5
▪ Sağ böbrek üst kesimde anteriorda parankimal defekt	1	12,5
▪ Sol böbrekte agenezi, hipoplazi, sağ ektopik böbrek	1	12,5

Skrotal USG yapılan 2 hastanın (%2,4) USG'sinin 1 tanesinde (%50) skrotum cildinde ve cilt altında kalınlık ekojenite artışı, diğer 1 hastanın USG'sinde (%50) ise sol epididim başında boyut ve kanlanma artışı raporlanmıştı.

Tablo 37. Skrotal ultrasonografi sonuç dağılımı

	Frekans	Yüzde
Skrotal USG		
Yapılmış	2	2,4
Yapılmamış	83	97,6
Skrotal USG Sonucu		
▪ Skrotum cildinde ve cilt altında kalınlık, ekojenite artışı	1	50
▪ Sol epididim başında boyut ve kanlanma artışı	1	50

İlk 3 ay içerisinde hastalar ortalama 3,16 kez (minimum:0-maximum:12) kontrole gelmiş ve takipleri yapılmıştı.

Hastaların 56'sı (%65,9) hastanede yatırılarak tedavi edilmişti. Hastaların ortalama yatış süresi ise 4,57 gündü.

Hastaların 11'inin (%12,9) ise tedavi amaçlı 2. kez hastanede yatışı olmuştu. İkinci kez hastanede yatış süresi ise ortalama 3,82 gündü.

Hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki 2. kez yatışı ise ortalama 8,73 gün sonra olmuştu.

Tablo 38. Hastaların hastanede yatış oranları

	Frekans	Yüzde
Hastanede Yatışı		
Var	56	65,9
Yok	29	34,1
Hastanede 2. Kez Yatışı		
Var	11	12,9
Yok	74	87,1

Hastaların 14'ü (%16,5) herhangi bir ilaç tedavisi verilmeden izlenirken, 27'si (%31,8) tek ilaç, 44'ü (%51,8) ise çoklu ilaç tedavisi almıştı.

Tablo 39. Tedavide ilaç kullanım durumu

	Frekans	Yüzde
Tedavide ilaç kullanım durumu		
Tedavisiz izlenenler	14	16,5
Tek ilaç kullananlar	27	31,8
Çok ilaç kullananlar	44	51,8

Tedavi alan hastaların 45'i (%52,9) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), 34'ü (%40) antihistaminik, 32'si (%37,6) kolşisin, 15'i (%17,6) steroid kullanmıştı. 19 hasta (%22,4) bu tedavilere ek olarak antibakteriyel de kullanmıştı.

Henoch-Schönlein purpurası tedavisi sırasında en fazla kullanılan antibakteriyel 7 hastada (%36,8) kullanılan sulbaktam-ampisilin idi. Henoch-Schönlein purpurası tedavisi sırasında antibakteriyel kullanma nedenlerine bakıldığında ise en sık neden 7 hastada (%46,7) görülen idrar yolu enfeksiyonu idi.

Tablo 40. Henoch-Schönlein purpurası tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar ve antibakteriyel kullanma nedenleri

	Frekans	Yüzde
Tedavide NSAİİ*		
Kullanmamış	40	47,1
Kullanmış	45	52,9
Tedavide Steroid		
Kullanmamış	70	82,4
Kullanmış	15	17,6
Tedavide Kolşisin		
Kullanmamış	53	62,4
Kullanmış	32	37,6
Tedavide Anti-Histaminik		
Kullanmamış	51	60
Kullanmış	34	40
Tedavisi Sırasında Antibakteriyel		
Kullanmamış	66	77,6
Kullanmış	19	22,4
Tedavisi Sırasında Kullandığı Antibakteriyel		
Amoksisilin-klavunat	2	10,5
Penisilin G benzatin	1	5,3
Sefiksim	5	26,3
Sefotaksim	4	21,1
Sulbaktam-ampisilin	7	36,8
Tedavisi Sırasında Antibakteriyel Kullanma Nedeni		
Akut gastroenterit	1	6,7
Akut romatizmal ateş şüphesi	1	6,7
Alt solunum yolu enfeksiyonu	2	13,3
İdrar yolu enfeksiyonu	7	46,7
Lenfadenopati	1	6,7
Otit	1	6,7
Tonsillit	2	13,3

*NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

Tedavide kolsişin kullanımı ile döküntünün tekrarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,146$). Ancak çalışmamızdaki 2 hastada kolşisin tedavisi sonrasında döküntüleri düzelmiş ve tekrar etmemiştir.

Tablo 41. Döküntü tekrarı ile tedavide kolsişin kullanma durumunun dağılımlarının karşılaştırılması

Döküntü Tekrarı			Test İst.	p*
Var	Yok			
Tedavide Kolşisin				
Kullanmamış	3 (37,5)	50 (64,9)	---	0,146
Kullanmış	5 (62,5)	27 (35,1)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

Tedavide kolsişin kullanımı ile uzun dönemde böbrek tutulumu varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,706$).

Tablo 42. Tedavide kolsişin kullanımı ve uzun dönemde böbrek tutulumu varlığının dağılımlarının karşılaştırılması

	Tedavide Kolşisin		Test İst.	p*
	Kullanmamış	Kullanmış		
Uzun Dönemde Böbrek Tutulumu				
Var	5 (9,4)	2 (6,3)	---	0,706
Yok	48 (90,6)	30 (93,8)		

*Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde)

5. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen, küçük damar tutulumu ile seyreden sistemik vaskülitidir (Tizard, 1999). En sık kalça ve alt ekstremitelerde olmak üzere ciltte trombositopenik olmayan palpa edilebilir purpura, artrit ve artralji, gastrointestinal sistem tutulumu ve izole mikroskopik hematüri, proteinüri şeklinde olabildiği gibi son dönem böbrek yetmezliğine de ilerleyebilen böbrek tutulumu ile seyreden, multisistemik bir hastalıktır (Tizard, 1999, Yang, Yu and Chiang, 2014).

Henoch-Schönlein purpurası başta çocukluk çağında olmak üzere her yaşta görülebilmektedir. En sık 3-15 yaş arası görülmektedir (Tizard, 1999). Pediatrik hastaların %75-90'ı da 10 yaş altındadır (Xu, Li and Wu, 2022, Liu et al., 2022). Bu çalışmada hastaların tanı anında yaş ortalaması $8,54 \pm 3,8$, ortancası 8 yıl idi. Çalışmadaki hastaların yaş aralığı ise 2-16,7 yaş arası idi. Literatürle uyumlu olarak benzer yaş aralığında ve çoğu 10 yaş altında idi.

Birçok yayında erkek çocukların kız çocuklara göre etkilenmesi fazladır (Gomez et al., 2020) ancak kız ve erkek çocuklarda eşit etkilenme olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (Trnka, 2013). Liyun Xu ve ark. tarafından yayınlanan makalede erkek/kız çocuk oranı 1,5/1 olarak bulunmuştur (Xu, Li and Wu, 2022). Calvo-Rio ve ark. tarafından 2014'te 240 erkek, 177 kız toplam 417 hasta ile yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı yaklaşık 1,4 idi (Calvo-Rio et al., 2014). Bu çalışmalardan farklı olarak 2001 yılında Calvino ve ark. tarafından 36 erkek, 42 kız toplam 78 hasta ile yapılan bir çalışmada kızlarda görülme sıklığı %53,8 ile erkeklerden daha fazlaydı. Erkek/kız oranı 0.85 idi. (Calvino et al., 2001). Benzer şekilde 2006 yılında Candemir ve ark. tarafından 45 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 27 (%60,0)'si kız, 18 (%40,0)'i erkek, erkek/kız oranı da 0,66 idi (Candemir et al., 2006). Bu çalışmada 85 hastanın 41'i (%48,2) erkek, 44'ü (%51,8) kız, erkek/kız oranı 0,93 idi. Candemir ve ark. ile Calvino ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde erkek/kız oranı 1'in altında idi.

Ayrıca çalışmaya dahil olan hastalardan 8'inin (%9,4) Yalçınkaya-Özen kriterlerine göre AAA tanısı mevcuttu. Bu 8 hastadan 1 tanesi (%12,5) HSP tanısı öncesi AAA tanısına sahip olsa da diğer 7 hasta (%87,5) HSP tanısı aldıktan sonra AAA tanısı almıştı ve kolşisin tedavisi başlanmıştı. Erken tanı ile AAA komplikasyonu olan amiloidozun kolşisin tedavisi ile önlenmesinin mümkün olduğu bilinmektedir (Terrerı et al., 2016). Ülkemizde AAA insidansının 1/1500-2000 kadar yüksek olduğunu belirten yayınlar (Peru et al., 2008) olması, HSP tanısı alan hastaların AAA klinik bulguları ve aile öyküsü açısından sorgulanması ve destekler bulgular olması halinde AAA açısından MEFV gen analizi yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmadaki hastaların vücut ağırlığı persentillerinin ortalaması $56,18 \pm 32,57$ kg (n=59 hasta), boy persentillerinin ortalaması $53 \pm 31,92$ cm (n=57 hasta), vücut kitle indeksleri ortalaması $18,65 \pm 5,31$ (n=57 hasta) idi. Bu değerler ile hastaların antropometrik değerlerinin ortalamasının üstünde olduğu görüldü. Benzer şekilde hastaların sistolik tansiyon persentillerinin $64,68 \pm 12,87$ (n=33), diastolik tansiyon persentillerinin $64,46 \pm 11,61$ (n=33) ile ortalamanın üstünde yüksek olduğu tespit edildi.

Henoch-Schönlein purpurası etyolojisinde birden fazla neden olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. En sık solunum yolu enfeksiyonları etyolojide suçlansa da ilaçlar ve genetik nedenler de suçlanmaktadır. A grubu beta hemolitik streptokoklar başta olmak üzere, Stafilokokus aureus, parainfluenza, adenovirüs, parvovirüs, mikoplazma gibi diğer organizmalar da HSP etyolojisinde enfeksiyöz ajan olarak suçlanmaktadır (Tizard, 1999, Yılmaz et al., 2009). Bu çalışmada HSP tanısı almadan önce yakın zamanda geçirilen enfeksiyon açısından değerlendirilen hastalardan 54'ünde (%63,6) literatüre benzer şekilde yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya akut tonsillit öyküsü olan 44 hasta (%51,8), akut gastroenterit öyküsü olan 10 hasta (%11,8) mevcuttu. Alt solunum yolu öyküsü olan hasta yoktu. Hastalardan 31'inde (%36,4) yakın

zamanda geçirilen enfeksiyon öyküsü yoktu. Ayrıca son 15 gün içinde herhangi bir enfeksiyon nedeni ile antibakteriyel kullanan hasta sayısı 27 (%31.8) idi. Son 15 gün içerisinde herhangi bir enfeksiyon nedeni ile en sık kullanılan antibakteriyel ise %48,1 ile amoksisilin-klavunat idi. Trapani ve ark. 150 hasta ile yaptığı bir araştırmada 100 hastada (%66) enfeksiyon kaynaklı tetikleyici olduğunu bulmuştur. Yakın zamanda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu 58 hastada (%58), alt solunum yolu enfeksiyonu da 5 hastada (%5), gastroenterit 7 hastada (%7), kızıl 2 hastada (%2), impetigo 2 hastada (%2), suçiçeği 1 hastada (%1), lenfadenit 1 hastada (%1) olduğunu bildirmiştir. 24 hastada (%24) ise başka semptom ve bulgu olmaksızın ateş bildirmişti (Trapani et al., 2005). Chen ve ark. tarafından 120 HSP tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada 73 hastada (%60) tanı öncesinde enfeksiyon geçirme öyküsü mevcutken, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilen enfeksiyonlar arasında 52 hastada görülmesi ile ilk sırada bildirilmiştir (Chen et al., 2013). Lardhi ve ark. tarafından 2012 yılında 78 HSP'li hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastalık öncesi hastaların %46'sında üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü varlığından bahsedilmiştir (Lardhi, 2012). Koçak ve ark. tarafından 2015'te Ankara'da yapılan çalışmada hastaların %46,1'inin (42 hasta) etiyolojisinde son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü rapor edilmiştir. Bu hastaların %56,5'inde (26 hasta) antibakteriyel kullanma öyküsünün eşlik ettiği ileri sürülmüştür. Beş hastada ise ilk başvuruda odağı bilinmeyen ateş görüldüğü kaydedilmiştir (Koçak et al., 2015). Bu çalışmadaki hastaların da HSP tanısı öncesi enfeksiyon geçirme öyküsü literatürle benzer şekilde idi.

Henoch-Schönlein purpurası etyolojisinde genetik nedenler de yer almaktadır. Bir vaskülit olan HSP'nin AAA ile birlikteliği çeşitli yayınlarda %2,7-7,2 arasında artmış sıklıkta verilmekte ve MEFV genindeki mutasyonların HSP gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmektedir (Ben-Chetrit and Toubi, 2009). İsrail ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda, HSP'li çocuklarda MEFV genini içeren mutasyonların prevalansında genel popülasyondaki

MEFV mutasyonlarının prevalansına göre anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Gershoni-Baruch, Broza and Brik, 2003, Ozcakar et al., 2008). Ancak AAA'nin daha az görüldüğü ülkelerde bu birliktelik görülmemiştir (Saulsbury, 2010). Gershoni ve ark. tarafından 2003'te yapılan çalışmada AAA kliniği olmayan HSP hastalarında MEFV gen mutasyonu bulunma oranı %27 olarak bulunmuştur. Hastaların %9'unda homozigot ya da birleşik heterozigot, %17'inde heterozigot MEFV gen mutasyonu olduğu belirtilmiştir (Gershoni-Baruch, Broza and Brik, 2003). Türkiye'de Özçakar ve ark. tarafından 2008'de yayınlanan 80 hasta ile yapılmış bir çalışmada HSP'li hastaların MEFV gen mutasyonu heterozigotluğu (tek gen mutasyonu bulunma oranı) %34 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada MEFV gen mutasyonu taşıyan hastaların mutasyon taşımayan hastalara göre daha küçük yaşta olduğu, artrit ve ödemin daha sık eşlik ettiği, sedimantasyon ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ozcakar et al., 2008). Bayram ve ark. (Bayram et al., 2011) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise HSP'li hastaların MEFV gen mutasyonu heterozigotluğu %44 olarak bulunmuştur. Türkiye'de AAA tanılı hastalarda en sık saptanan mutasyon M694V mutasyonudur ve bu mutasyonun sağlıklı popülasyonda nadir görüldüğü bildirilmektedir (Ozcakar et al., 2008). Türkiye'de sağlıklı bireylerde bulunan MEFV gen mutasyonu ise yarıdan fazla kişide E148Q mutasyonudur (Yilmaz et al., 2001). Çakıcı ve ark. tarafından 1120 HSP tanılı hasta ile yapılan çalışmada hastaların 238'inde (%21) MEFV geninde en az bir mutasyon veya polimorfizm saptanmıştır. Bu hastaların 178'inin (%74,7) heterozigot, 40'ının (%16,8) homozigot, 20'sinin (%8,4) birleşik heterozigot mutasyona sahip olduğu belirtilmiştir. MEFV gen mutasyonu sıklığı sağlıklı popülasyon ile benzer bulunmuştur ancak en sık %53 oranda M694V mutasyonu saptanmıştır. E148Q mutasyon sıklığı ise %18 olarak bulunmuştur. Ayrıca MEFV gen mutasyonu taşıyan HSP hastalarında daha yüksek sıklıkta artrit, karın ağrısı, testis tutulumu, relaps ve akut faz reaktanı yüksekliği görüldüğü belirtilmiştir (Cakici et al., 2019). Bu çalışmada genetik test 20 hastaya (%23,5) yapılmıştı. Genetik test sonuçlarında AAA gen

analizi 8 hastada (%40) normal olarak raporlanmıştı. Oniki hastanın gen sonuçları ise; 1 kişide (%5) E148Q heterozigot, 2 kişide (%10) E148Q heterozigot ve 5 adet polimorfizm, 1 hastada (%5) M680I heterozigot, 2 hastada (%10) M694V homozigot, 1 hastada (%5) R202Q ve M694V heterozigot, 4 hastada (%20) R202Q heterozigot, 1 hastada (%5) R202Q homozigot olarak sonuçlanmıştı. Hastaların %60'ının test sonucu AAA için destekleyici iken %40'ının test sonucu destekleyici değildir. Yılmaz ve ark. tarafından 2001 yılında yayınlanan çalışmada sağlıklı Türk nüfusunda MEFV gen mutasyonu taşıyıcılık oranını %22 olarak bildirilmiştir (Yılmaz et al., 2001). 2010 yılında Bonyadi ve ark. tarafından İran'da yaşayan sağlıklı 200 Azeri Türk hasta ile yapılan çalışmada ise MEFV gen mutasyon taşıyıcılık %25,5 olarak bulunmuştur (Bonyadi et al., 2010). Bu çalışmada %60 AAA ile uyumlu genetik test sonucu Yılmaz ve ark. ile Bonyadi ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre HSP'li hastalarda daha yüksek sıklıkta bulunmuştur. Ayrıca çalışmadaki hastaların genetik test raporlarına ulaşılamamış, bu nedenle de genetik test kapsamı öğrenilememiştir. Bazı hastalara daha kapsamlı genetik analiz yapılmış olma olasılığı vardır. Hastalara daha geniş kapsamlı analiz yapıldığında daha fazla sayıda mutasyon bulunma ihtimali artmış olacaktır.

Yapılan birçok çalışmada hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyon hastalıklarının daha sık görüldüğü sonbahar, ilkbahar ve kış mevsimlerinde daha çok ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların başvuru mevsimi %35,3 ile en yüksek sonbahar idi. Daha sonra sırasıyla %23 ile ilkbahar, %17 ile kış ve %15 ile yaz mevsiminde hastaların tanı aldıkları görüldü. Tanı alınan mevsimler literatürle benzer şekilde idi. Trapani ve ark. 150 hasta verisinin retrospektif analizi ile yaptığı çalışmada olguların %33' ü kış, %31' i sonbahar ve %30' u da ilkbaharda başvurmuştur (Trapani et al., 2005). Wang ve ark. tarafından HSP tanısı almış 2731 Çinli çocuk ile yapılan çalışmada hastaların %35,91'i kış, %22,24'ü ilkbahar, %22,22'si yaz, %18,63'ü sonbaharda tanı almıştır (Wang et al., 2018). Türkiye'de Gürgöze ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada HSP'li hastaların başvuru mevsimi olarak en

sık %34 ile sonbahar, en az %16 ile yaz mevsimi olduğu görülmüştür (Gürgöze and Gündüzalp, 2010). Ayrıca tanı konan mevsim sıklığına uygun olarak bu çalışmada en yüksek tanı alınan ay %20 ile Ekim ayı idi.

Çocukluk çağında en sık görülen vaskülit olan HSP'nin klinik olarak temel kriteri trombositopenik olmayan palpe edilebilir purpuradır. Cilt tutulumu ile birlikte hastalarda artrit ya da artralji, karın ağrısı, böbrek tutulumu ve diğer sistem bulguları görülebilir (Eleftheriou and Brogan, 2009). Bu çalışmada döküntü 85 (%100) hastada, artrit ve artralji 52 (%61,2) hastada, ekstremit ve skrotumda ödem 41 (%48,2) hastada, karın ağrısı 32 (%37,6) hastada, kusma 10 (%11,8) hastada, epididimoorşit 2 (%2,4) hastada ve santral sinir sistemi bulgusu olarak baş ağrısı da 1 (%1,2) hastada mevcuttu. Peru ve ark.'nın 254 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tamamında (%100) deri tutulumu, 168'inde (%66) artrit, 144'ünde (%56) gastrointestinal sistem tutulumu ve 76'sında (%30) mikroskobik hematüri, makroskobik hematüri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, nefritik sendrom, nefrotik sendrom, nefritik ve nefrotik sendrom birlikteliği şeklinde böbrek tutulumu bildirmişlerdir (Peru et al., 2008). Dönmez ve ark. 2011'de 137 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tüm hastalarda (%100) cilt tutulumu, %59,1'ünde artrit ve artralji şeklinde kas iskelet sistemi tutulumu, %72,3'ünde gastrointestinal sistem tutulumu, %32,8'inde renal tutulum olduğunu belirtmişlerdir (Dönmez, Yildirim and Durmaz, 2011). İspanya'da 417 hasta ile Calve-Rio ve ark. yaptıkları çalışmada hastalığın başlangıcında cilt lezyonlarını %55,9, gastrointestinal tutulumu %13,7, eklem semptomlarını %9,1, nefropatiyi %24 ve ateşi %6,2 hastada tespit etmiştir (Calvo-Rio et al., 2014). Kumar ve ark. çalışmalarında %93 cilt tutulumu, %49 eklem tutulumu, %75 GİS tutulumu, %31 böbrek tutulumu bildirmiştir (Kumar et al., 1998). 2007'de Almeida ve ark. 142 hasta ile yaptıkları bir çalışmada %100 palpable purpura, %69 eklem tutulumu, %49 böbrek tutulumu, %0,7 serebral vaskülit klinikte görüldüğünü bildirmiştir (De Almeida et al., 2007). Bu çalışmadaki klinik bulgular literatürle benzer şekilde bulunmuştur.

Klinikte cilt lezyonu olarak palpe edilebilir purpura hastaların çok büyük bir bölümünde ilk başvuru şikayetidir ve alt ekstremiteler ile kalçalarda daha belirgin görülür. Bölgesel anjiyoödem purpuradan önce hastalarda gelişebilir (Eleftheriou and Brogan, 2009). Koçak ve ark. tarafından 2015'te yapılan çalışmada purpurik döküntü en sık olan başvuru nedeni olmakla birlikte altı hastada sonradan gelişmişti. Döküntü hastaların %70,3'ünde simetrik olarak alt ekstremiteler ve gluteal bölge yerleşimli, palpe edilebilir purpura, peteşi ve/veya ekimoz şeklinde polimorfik olarak bildirilmiştir. İki hastada ise alt ekstremitelerde palpable purpura ile büller birlikte görülmüştü (Koçak et al., 2015). Calve-Rio ve ark. tarafından yapılan çalışmada klinik takip sırasında hastaların %100'ünde kutanöz lezyonlar gelişmiş, palpe edilebilir purpura %97.6 oranında saptanmıştır. Deri lezyonlarının alt ekstremitelerde %99 oran ile daha sık, üst ekstremitelerde %31.9 ve gövdede %31.9 geliştiği bildirilmiştir (Calvo-Rio et al., 2014). Bu çalışmadaki 85 hastanın tamamında (%100) döküntü görülmüş olup, 1 hastada önce karın ağrısı bir gün sonra döküntü gelişmişti. Diğer 84 hastanın tamamında ilk önce ciltte döküntü gelişmişti. Seksen beş hastanın tümünde (%100) alt ekstremitelerde döküntü vardı. Döküntüsü aynı zamanda üst ekstremiteler ve kollarda olan 21 hasta (%24,7), kalçada olan 11 hasta (%15,3), gövdede olan 11 hasta (%15,3), skrotumda olan 2 hasta (%2,4) ve yüzde olan 1 hasta (%1,2) vardı. Klinik olarak hastalardaki cilt bulguları sıklığı literatürle uyumlu olarak görüldü. Cilt bulgularının görüldüğü bölgelerden alt ekstremitelerde döküntü literatürdekinden daha fazla olarak görüldü.

Cilt döküntüleri yavaş yavaş gerileyerek iki hafta kadar süre içinde kaybolur ancak günler ya da haftalar sonra tekrar ortaya çıkabilir. Vakaların %10 kadarında bir yıl içinde ya da daha sonradan tekrar döküntüler ortaya çıkabilir (Gedalia, 2004). Shin ve ark. tarafından 206 hasta ile yapılan bir çalışmada 41 hastada (%20) tekrarlayan purpura görülmüştür (Shin et al., 2006). Bu çalışmadaki hastalardan 8'inde (%9,4) döküntü tekrarı görüldü. Tanı anında cilt alt ekstremiteler ile birlikte kalçada döküntüsü olanlarda, diğer bölgelerde döküntü birlikteliği

olanlara göre tekrarlama sıklığı istatistiksel anlamlılık olarak daha fazla görüldü. Döküntü tekrarlama durumuna göre 10 yaş altı ve 10-18 yaş arası hastalar arasında, artrit ve artralji, karın ağrısı, kusma, epididimoorşit, santal sinir sistemi bulgusu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Henoch-Schöenlein purpurasında deri tutulumundan sonra en sık artrit ve artralji şeklinde kas-iskelet sistemi tutulumu görülür, ekstremitelerde veya eklemlerde ödem de eşlik edebilir. Genel olarak oligoartiküler görülen, büyük eklemleri tutan, sekel bırakmadan birkaç haftada kendiliğinden iyileşen özelliktedir (Trnka, 2013). Değişik yayınlarda %50 ile %80 arasında eklem tutulumu bildirilmiştir. Kumar ve ark. çalışmalarında %50 oranında eklem tutulumu bildirirken (Kumar et al., 1998), Saulsbury ve ark. tarafından yapılan çalışmada bu oran %80 saptanmış, tutulum bölgeleri olarak da %72 ayak bileği, %50 diz ve %26 el bileği şeklinde raporlanmıştı (Saulsbury, 1999). Bu çalışmada literatürle uyumlu şekilde 52 hastada (%61,2) artrit ve artralji şikâyeti şeklinde kas-iskelet sistemi tutulumu vardı. Artrit ve artralji şikâyeti 31 hastada (%36,5) ayak bileğinde, 16 hastada (%18,8) ayakta, 12 hastada (%14,1) dizde, 12 hastada (%14,1) el/el bileğinde, 10 hastada (%11,8) bacaklarda, 5 hastada (%5,9) dirsekte, 1 hastada (%1,2) ise omuzda idi. Hastaların eklem tutulum bölgeleri ve sıklığı literatür ile uyumlu idi.

Artrit ve artralji dışında kas-iskelet sistemi bulgusu olarak ekstremitelerde ödem gelişen 41 hasta (%48,2) mevcuttu. Bu hastalardan 14'ünün (16,5) ayağında, 21'nin (%24,7) ayak bileğinde, 2'sinin (%2,4) bacağına, 7'sinin (%8,2) dizinde, 14'ünün (%16,5) el/el bileğinde, 3'ünün (%3,5) ise dirseğinde ödem gelişmişti. Ekstremitelerde ödem bulgusuna tüm hastalarda artrit ya da artralji şikâyeti de eşlik etmekteydi.

Henoch-Schöenlein purpurasında cilt ve eklem tutulumu sonrası 3. sıklıkta görülen gastrointestinal sistem (GİS) tutulumudur. Gastrointestinal sistem tutulumunu düşündüren en sık bulgular; bulantı, kusma, alt ve üst GİS kanamasının da eşlik edebildiği karın ağrısıdır

(Ebert, 2008). İnvajinasyon en sık görülen cerrahi komplikasyondur (Leung, Barankin and Leong, 2020). Ece ve ark. tarafından 2012’de yapılan bir çalışmada hastaların %62’sinde karın ağrısı, %25’inde gaitada gizli kan pozitifliği ya da melena bildirilmiştir (Ece et al., 2012). Tripani ve ark. tarafından 150 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 77’sinde (%58) karın ağrısı, 28’inde (%21) kusma, 11’inde (%14) bulantı ve 27 hastada (%18) ise GİS kanaması olduğu bildirilmiştir (Tripani et al., 2005). Chang ve ark. tarafından 261 hasta ile retrospektif yapılan başka bir çalışmada ise 151 (%58) hastada karın ağrısı, 46 (%17,6) hastada gaitada gizli kan pozitifliği saptanmıştır (Chang et al., 2004). Bu çalışmadaki hastaların 32’sinde (%37,6) karın ağrısı, 10’unda (%11,8) kusma şikâyeti mevcuttu. Gaitada gizli kan testi istendiği halde 8 hasta (%9,4) test vermemişti. Gaita tetkiki veren 77 hastanın 55’inde (%64,7) gaitada gizli kan testi negatif, 22’sinde (%25,9) ise pozitif olarak sonuçlanmıştı. Beş hastada (%5,9) hemotokezya da görülmüştü. Melena tarif eden hasta yoktu. Bu çalışmadaki GİS bulguları literatüre göre daha az sıklıkla görüldü.

Henoch-Schöenlein purpurasında böbrek tutulumu uzun dönemde morbidite ve mortaliteden asıl sorumlu olan durumdur. En sık izole mikroskobik hematüri görülür. Mikroskobik olabildiği gibi makroskobik hematüri de görülebilir. Hastalarda böbrek tutulumu olduğunu gösteren diğer bulgular; nefrotik sendrom (24 saatlik idrarda 40 mg/m²/saatten fazla proteinüri), nefritik sendrom (kan basıncı 95. persentil üzerinde, üre yüksekliği, hematüri, oligüri ve 24 saatlik idrarda 40 mg/m²/saatten az proteinüri) ya da kombine nefritik ve nefrotik sendromdur (Stewart et al., 1988). Jauhola ve ark. tarafından 223 hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 102 hastada (%46) böbrek tutulumu saptanmış, en sık %56 oranla hematüri ve proteinüri görülmüştür. Bu hastalardan %20’sinde nefrotik sendrom, %1’inde ise nefritik-nefrotik sendrom saptanmıştır (Jauhola et al., 2010). Chen ve ark. tarafından 2013’te yapılan çalışmada hastaların %54’ünde böbrek tutulumu tespit edilmiş, en sık olarak %27’sinde proteinüri, sonrasında %23’ünde mikroskopik hematüri görülmüş,

makroskobik hematüri ise sadece %4 hastada görülmüştür (Chen et al., 2013). Özer ve ark. tarafından 2015'te yayınlanan bir çalışmada hastalardaki renal tutulum %47 olarak bulunmuş, hastaların %41'inde proteinüri, %17'sinde ise hematüri tespit edilmiştir (Ozer et al., 2015). Çakır ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 36 (%31) hastada böbrek tutulumu gözlenmiştir ve bu 36 hastanın tümünün böbrek bulguları ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkmıştır (Cakir et al., 2006). Bu çalışmada da sonuçlar literatüre benzer şekilde bulundu. Seksen beş hastanın 45'inde (%52,9) böbrek tutulumu mevcuttu. Tam idrar tetkikinde proteinüri pozitif olan 28 hasta (%32,9), mikroskobik hematüri pozitif olan 34 hasta (%40) vardı. Bu hastalardan 20'sinde (%44) hem proteinüri hem hematüri, 14'ünde (%31,1) izole hematüri, 11'inde (%24,4) izole proteinüri mevcuttu. Makroskobik hematüri ise 1 hastada (%1,2) görülmüştü. Spot idrarda protein/kreatinin oranı 42 hastada (%49) bakılmıştı ve spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılan hastaların 13'ünde (%31) değer 0,2'nin üstünde proteinüri ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı. Hastaların tamamında böbrek tutulumu ilk 3 ay içerisinde gerçekleşmişti. Uzun dönemde (3 ay -12 ay) böbrek tutulumu görülen 7 hasta (%8,2) vardı. Uzun dönemde görülen böbrek tutulumlarında; 4 hastada nefrotik sendrom, 2 hastada nefritik sendrom, 1 hastada nefrotik ve nefritik sendrom birlikte görüldü. Çalışmadaki böbrek tutulumu olan hastaların %44,4'ü erkek, %55,6'sı kız idi. Böbrek tutulumu ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Erişkin hastalar ile çocukluk yaş grubundaki adolesan hastalarda HSP prognozunun daha kötü seyrettiğini belirten yayınlar da bulunmaktadır (Pillebout et al., 2002, Asadi, 2009). Akgün ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaş ve renal tutulum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Akgün et al., 2012). Calvo-Rio ve ark. tarafından kuzey İspanya'da 5-20 yaş aralığındaki hastalarla yapılan çalışmada da renal tutulumun yaşla arttığı saptanmıştır (Calvo-Rio et al., 2014). Literatürde ve bu çalışmada hastaların çoğu 10 yaş altında olduğu için böbrek tutulumları 10 yaş altı ve 10 -18 yaş arası ayrı olarak da değerlendirildi ancak hastaların böbrek tutulumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,413$). On

yaştan küçük olan hasta grubundaki 59 hastanın 29'unda (%31,2) böbrek tutulumu varken, 10 -18 yaş arası olan hasta grubundaki 26 hastanın 16'sında (%13,8) böbrek tutulumu mevcuttu. 10 yaş altı ve 10-18 yaş arası hastaların uzun dönem böbrek tutulumları değerlendirildiğinde ise 10 yaştan küçük olan hasta grubundaki 59 hastanın 3'ünde (%42,9) uzun dönem böbrek tutulumu varken, 10 -18 yaş arası olan hasta grubundaki 26 hastanın 4'ünde (%57,1) uzun dönem böbrek tutulumu mevcuttu. Hastaların uzun dönem böbrek tutulumları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,193$). Ayrıca tekrarlayan döküntüsü olan hastaların %50'sinde böbrek tutulumu varken diğer yarısında yoktu. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. Shin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tekrarlayan cilt döküntüsünün nefrit gelişimi ve nüks etmesi açısından bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (Shin et al., 2006). Bulgularımız, ciltteki inflamasyonun sürmesi veya tekrarlamasının böbrekteki inflamasyonu da sebat ettirebileceğini düşündürmüştür. Tekrarlayan cilt döküntüsü olan hastalarda kolşisin tedavisi ile renal hasarın ilerlemesinin önüne geçilebileceği anlaşılmaktadır.

Ocak 2011- Aralık 2022 tarihleri arasındaki hasta bilgilerini retrospektif olarak taradığımız bu çalışmada hiçbir hastaya hastanemizde böbrek biyopsisi yapılmamıştı. Bunun nedeni hastanemizde bu dönemde çocuk nefroloji bölümünün kısa bir dönem bulunması ve böbrek biyopsisinin hastanemizde yapılmıyor olması olarak görülmüştür. Çocuk nefroloji tarafından değerlendirilmesi gereken hastaların dış merkezde çocuk nefroloji bölümlerinde takip ve tedavi edildikleri saptanmıştır.

Henoch-Schöenlein purpurasında skrotum ve testis tutulumu da genitoüriner sistem bulgusu olarak görülebilir. Bu hastalarda skrotumda HSP döküntüsüyle birlikte ödem, ağrı, hiperemi, ekimoz görülebilir. Bu hastalar epididimit, orşit ve spermatik kord ile ilgili komplikasyonlar ile gelebilir. Torsiyon gibi testiküler komplikasyonlar için renkli doppler USG çekilmelidir (Dalpiaz et al., 2015). Güney Kore'de 120 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların

26'sında (%21,6) skrotal tutulum saptanmıştır. Hastaların kliniğinde ise skrotal ödem (%81,5) ve skrotal ağrı (%69,2) sık görülmüştür (Ha and Lee, 2007). Ben-Sira ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HSP'li 87 erkek çocuk hastanın 13'ünde (%15) şiddetli skrotal ağrı, şişlik ve renk değişikliği şikâyeti görülmüştü. Skrotal şikayetleri olan bu hastalara şikayetleri gelişmeden önce HSP tanısı konulmuştu (Ben-Sira and Laor, 2000). Saulsbury ve ark. çalışmalarında %9 hastada (Saulsbury, 1999), Almeida ve ark. çalışmalarında ise %11 hastada skrotal tutulum bildirilmiştir (De Almeida et al., 2007). Çalışmadaki hastalardan 2'sinde (%2,4) epidimoorşit (skrotumda ağrı, şişlik, renk değişikliği) mevcuttu. Skrotum tutulumu olan 2 hastada kolşisin tedavisi almamıştı. Literatüre göre daha az sıklıkla skrotal tutulum olması kız hasta sayısının erkek hasta sayısından fazla olması, çevre etkisi ve hastaların üçte birinin kolşisin tedavisi almış olmasından kaynaklanıyor olabilir şeklinde yorumlanmıştır.

Henoch-Schöenlein purpuralı hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi ve davranışsal değişiklikler (irritabilite, hiperaktivite, apati, duygu-durum bozukluğu) şeklinde hafif beyin hasarı bulguları santral sinir sistemi bulgusu olarak %30'a yakın vakada bildirilmiştir. %2 ila %8 hastada ise nöbetler, ataksi, fokal nörolojik bozukluklar bildirilmiştir. Nadiren intrakraniyal kanama, Guillain-Barré sendromu, ensefalopati, periferik nöropati de hastalarda görülebilir (Leung, Barankin and Leong, 2020). Bu çalışmadaki hastalardan sadece 1'inde (%1,2) santral sinir sistemi bulgusu olarak baş ağrısı mevcuttu. Guillain-Barré sendromu, ensefalopati ve diğer ciddi santral sinir sistemi tutulumları çalışmadaki hastalarda görülmemişti. Liu ve ark. 426 hasta ile yaptığı çalışmada %11 hastada santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. Hastaların çoğunda baş ağrısı, davranış değişiklikleri gibi bulgular görülmüş, sadece 3 hastada epileptik nöbet ve 1 hastada hemipleji görüldüğü yayınlanmıştır (Liu and Zhang, 2012).

Daha çok vaka raporları veya küçük vaka serileri şeklinde olsa da HSP'li hastalarda akciğer tutulumu, kardiyak tutulum, göz tutulumu gibi klinik bulgular görülebilmektedir (Leung, Barankin and Leong, 2020). Bu çalışmada kardiyak tutulum, göz tutulumu ya da

solunum sistemi tutulum bulgusu olan hastamız yoktu. Hastanemizde çocuk kardiyoloji ve çocuk göğüs hastalıkları bölümleri olmadığı için, kardiyak tutulum ve solunum sistemi tutulum bulguları olan hastaların başka merkezlerde muayene ve takibi yapılmış, göz tutulumu açısından şikâyeti olan hastalar da göz polikliniğinde muayene edilmiş olabilir diye düşünüldü. Hasta ve yakınları tarafından bildirim yapılmadığı için bu bulguların çocuk poliklinik kayıtlarına geçmemiş olabileceği yorumu yapıldı.

Henoch-Schönlein purpurası tanısı için özgül kan testleri ve ölçümü bulunmamaktadır (Leung, Barankin and Leong, 2020, Trnka, 2013). Hemogramda gastrointestinal sistem kanaması veya akut nefrit nedeni ile anemi görülebilir (Tizard, 1999). Akut faz reaktanları yüksek olabilir. Bazı hastalarda hemogram değerlerinde orta derece lökositoz görülebilir ve trombosit sayıları normal ya da artmış olabilir (Weiss, 2012, Yang, Yu and Chiang, 2014). Abbas ve ark. 52 hasta ile yaptıkları çalışmada 25 hastada anemi (%48,08), 9 hastada lökositoz (%17,31), 10 hastada trombositoz (%19,23), 25 hastada (%48,08) sedimantasyon yüksekliği saptamışlardır (Abbas et al., 2017). Calvo-Rio ve ark. tarafından 417 hasta ile yapılan çalışmada 128 hastada (%36,7) lökositoz, 36 hastada (%8,9) anemi, 105 hastada (%80,1) ESH yüksekliği saptanmıştır (Calvo-Rio et al., 2014). Ülkemizde Candemir ve ark. tarafından 45 hasta ile yapılan bir çalışmada 8 hastada (%17,7) anemi, 6 hastada (%13,3) lökositoz, 16 hastada (%35,5) ise trombositoz saptanmıştır (Candemir et al., 2006). Bu çalışmadaki 42 hastanın (%49,4) hemogram değerlerinde lökositoz ($10000/\text{mm}^3$ üzeri lökosit sayısı) mevcuttu. Hemoglobin değerleri 10 g/dL ile 16,2 g/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $12,9 \pm 1,12$ g/dL olarak bulundu. Çalışmadaki hastalardan trombositoz ($400000/\text{mm}^3$ üzeri trombosit sayısı) olan hasta sayısı ise 23 (%27) idi. Literatürle benzer değerler elde edildi. Akgün ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %41,5'inde CRP yüksekliği, %38,7'sinde ise sedimantasyon yüksekliği tespit edilmiştir (Akgün et al., 2012). Ece ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %53'ünde sedimantasyon 20 mm/saat'ten yüksek, %48 'inde

CRP pozitif olarak bulunmuştur (Ece et al., 2012). Shah ve ark. tarafından Nepal’de 59 hasta ile yapılan çalışmada sedimantasyon yüksekliği %51,2 hastada, CRP yüksekliği %57,1 hastada, ASO yüksekliği %46 hastada saptanmıştır (Shah, 2015). Do Young Jung ve ark. tarafından Kore’de yapılan bir çalışmada hastaların %34,2’sinde CRP yüksekliği, %24,7’sinde ASO yüksekliği saptanmıştır (Jung et al., 2017). Bu çalışmada hastaların %54,1’inde CRP yüksekliği (>5mg/L) mevcuttu. Sedimantasyon yüksekliği ise (>20 mm/saat) 30 hastada (%35,2) mevcuttu. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi. Hastalarda ASO yüksekliği saptanması AGBHS enfeksiyonunun etyolojisi tam bilinmeyen HSP etyolojisi için anlamlı olabilir. AGBHS pozitifliğini araştırmak açısından 16 hastadan alınan boğaz kültürlerinin 14’ünde (%87,5) üreme olmamıştı, 1 (%6,3) hastada ABGHS üremesi olmuş, 1 (%6,3) hastada ise boğaz kültüründe üreme olmayıp hızlı streptokok testi pozitif bulunmuştu. ASO titresi çalışılan 30 hastanın 7’sinde (%23,3) yükseklik (> 200 kIU/L) mevcuttu. Bu çalışmada boğaz kültüründe üremenin az olmasının nedeni; hastaların HSP klinik bulguları başlamadan önce herhangi bir nedenle 27 (%31,8) hastada olduğu gibi antibiyotik kullanmış olmasından dolayı olabilir.

Çalışmadaki hastaların C3, C4, IgA sonuçları değerlendirildiğinde yaşa göre düşüklük veya yükseklik yoktu. Ayrıca tüm hastalarda yaşa göre üre ve kreatinin değerleri normal aralıktaydı.

Romatolojik hastalıklar ile ayırıcı tanı için ek olarak hastalardan ANCA, ANA, Romatoid faktör (RF) vb. romatolojik tetkikler de istenebilir (Ting, 2014). Çalışmadaki Romatoid faktör (RF) istenen 23 hastanın (%27) değerlerinin hepsi normal sınırlardaydı. Anti nükleer antikor çalışılan 30 (%35,3) hastanın 4’ünde (%13,3) pozitiflik mevcuttu (birinde homojen, ikisinde granüler, birinde benekli yapıda). C-ANCA (PR3-ANCA) çalışılan 24 (%28,2) hastanın ve anti-Ds DNA çalışılan 11 (%12,9) hastanın tetkikleri negatif olarak sonuçlanmıştı. P-ANCA (MPO-ANCA) çalışılan 22 (%25,9) hastanın ise 3’ünde (%13,6) tetkik sonuçları pozitif idi.

Henoch-Schönlein purpuralı hastaların AAA ile birlikteliğini değerlendirmek amacı ile Serum amiloid A (SAA) değeri bakılan 24 (%28) hastanın 11'inde (%45,8) hastanemiz referans aralığı üst sınırı olan 0,6 mg/dL'nin üzerinde yani yüksek SAA değerleri elde edilmişti.

Henoch-Schönlein purpurasında deri lezyonları genellikle alt ekstremitelerde ve kalçalarda bulunan purpura şeklindedir. Tipik deri lezyonları olan hastalarda cilt biyopsisi gerekli değildir ancak atipik döküntü olması durumunda alternatif tanıları dışlamak için cilt biyopsisi alınabilir. Cilt biyopsisinde IgA birikimi ile ilişkili lökositoklastik vaskülit bulgusu görülür (Leung, Barankin and Leong, 2020, Ozen et al., 2019). Bu çalışmada 9 hastadan (%9) cilt biyopsisi alınmıştı. Altı hastanın (%66,7) histopatolojisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı. Bir hastada (%11,1) lenfositik vaskülit, 1 hastada (%11,1) lökositoklastik vaskülit benzeri ilaç erüpsiyonu, 1 hastada ise (%11,1) normal olarak raporlanmıştı. Çalışmadaki hastalarda cilt biyopsisi yapılmasının nedeni ise bu hastaların pediatri polikliniğinden önce dermatoloji polikliniğine başvurmuş olmasıydı.

Karın ağrısı olan, yapılan fizik muayenede batında hassasiyet tespit edilen hastalara ayakta direk batın grafisi, batın ultrasonografisi (USG), bilgisayarlı tomografi yapılabilir, ancak komplikasyonları da tespit etme duyarlılığı çok yüksek olduğu için ilk tercih batın ultrasonografisidir (Leung, Barankin and Leong, 2020, Williams, 2008). Perforasyon düşündüren şüpheli klinik bulgular olmadığı sürece ayakta direk batın grafisi önerilmez (Connolly and O'halpin, 1994). Bu çalışmadaki 85 hastanın 32'sine (%37,6) karın ağrısı nedeni ile abdomen USG yapılmıştı. On altı hastanın abdomen USG'si normal olarak raporlanmıştı. Diğer 16 hastanın abdomen USG'lerinde ise; 7 hastanın (%21,9) batın içi serbest sıvısı, 7 hastanın (%21,9) mesanede ekojenite/internal eko görünümü, 1 hastanın (%3,1) splenomegalisi, 2 hastanın (%6,3) üriner taş/kristal/ekojenite görünümü, 5 hastanın (%15,6) lenfadeniti, 1 hastanın ise ileus ile uyumlu bulgusu mevcuttu. İleus bulguları cerrahi gerektirmeden gerilemişti. İnvajinasyon hiçbir hastada saptanmamıştı. Hiçbir hastamıza cerrahi

tedavi uygulanmamıştı. Trapani ve ark. tarafından 150 hasta ile yapılan çalışmada hastaların 27'sinde (%18) karın ağrısı ve bu hastalardan birinde ise invajinasyon ultrasonografide tespit edilmiştir (Trapani et al., 2005). Couture ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise karın ağrısı olan 14 HSP'li hastanın ultrasonografileri değerlendirildiğinde; 14 hastanın 10'nunda (%71,4) homojen, 4'ünde (%28,5) heterojen ve 3-11 mm arası değişen, diffüz veya fokal tutulum gösteren bağırsak duvarında kalınlaşma rapor edilmiştir. Diffüz tutulumu olan 6 hastada aynı zamanda intraperitoneal serbest sıvı olduğu saptanmıştır. Altı hastada (%42,8) mezenterik lenfadenit, 1 hastada (%7,1) akut pankreatit, 1 hastada (%7,1) peritonit, 2 hastada (%14,2) ise skrotal tutulum bildirilmiştir. Cerrahi gerektiren 4 hastanın 3'ünde invajinasyon, 1'inde perforasyon tespit edilmiştir (Couture et al., 1992). Ok Shim ve ark. tarafından Kore'de yapılan çalışmada GİS tutulumu olan hastaların %42'sinde abdominal USG yapılmış olup, %1,2 oranında invajinasyon olduğu görülmüştür (Shim et al., 2018). Seksen beş hasta ile yaptığımız çalışmadaki abdomen USG sonuçlarının literatüre göre farklı oranlarda görülmesi hasta sayıları arasındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir (Trapani ve ark. 150 hasta ile çalışma yapmışken, Couture ve ark. 14 hasta ile çalışma yapmıştı). Literatüre göre en sık görülen cerrahi komplikasyon olan invajinasyon çalışmadaki hastalardan hiçbirinde görülmemiştir. Bu durum çevre etkisi ve hastaların %37,6'sının kolşisin tedavisi almış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Henoch-Schönlein purpurası iyi seyirli ve birçok vakada kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için; istirahat, yeterli hidrasyon ve beslenmenin sağlanması şeklinde genel ve destekleyici önlemler dışında herhangi bir özel tedavi gerektirmez (Leung, Barankin and Leong, 2020, Yang et al., 2005). Şiddetli gastrointestinal kanama, şiddetli karın ağrısı veya böbrek yetmezliği olan HSP hastalarında hastaneye yatış düşünülmelidir (Leung, Barankin and Leong, 2020). Çalışmadaki hastaların 56'sı (%65,9) hastanede yatırılarak tedavi edilmişti. On bir hastanın (%12,9) ise hastanede ikinci kez yatış öyküsü mevcuttu. Gomez ve ark. tarafından 339 hasta ile yapılan çalışmada 63 hastanın (%19) eklem ağrısı, karın ağrısı, gastrointestinal

kanama ve böbrek tutulumu nedeni ile hastanede yatış öyküsü olduğu bildirilmiştir (Gomez et al., 2020). Taiwan’da 2759 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastanede yatış oranının %40,5 olduğu bulunmuştur (Yang et al., 2005). Bu çalışmadaki hastaların hastaneye yatış nedenleri ise; karın ağrısı, eklem ağrısı ve şişliği, oral beslenme ve hidrasyonda ciddi azalma ile gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle idi. Hastaların hastaneye yatış oranlarının literatüre göre daha sık olduğu görüldü. Bu sıklığın hastaların yaklaşık yarısına yakınında (%48,2) ciddi hareket kısıtlılığı ile yaşam kalitesinde bozulma nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür. Hareket kısıtlılığının sebebi de eklem ağrısı ve eklemde şişliğin birlikte görülmesidir.

Henoch-Schönlein purpurası klinik bulguları genellikle tedavisiz gerilemektedir. Ancak tedavi gereken durumlarda artrit ve artralji gibi semptomlar ve inflamasyon için ilk basamak olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) tedavi yeterlidir (Kawasaki et al., 2013). Etkinlikleri konusunda fikir birliği bulunmasa da kortikosteroidler karın ağrısını, ağrılı cilt altı ödemi (Gonzalez, Janniger and Schwartz, 2009) ve nefriti tedavi etmek için kullanılabilir (Trapani et al., 2005). Kolşisin uzun süreli cilt lezyonları ve eklem tutulumlarında tedavi amaçlı kullanılabilir (Allali et al., 2016, Tizard and Hamilton-Ayres, 2008). Bu çalışmadaki hastaların 14’ü (%16,5) herhangi bir ilaç tedavisi verilmeden izlenirken, 27’si (%31,8) tek ilaç ile, 44’ü (%51,8) ise çoklu ilaç ile tedavi edilmişti. Tedavi alan hastaların 45’i (%52,9) NSAİİ, 34’ü (%40) antihistaminik, 32’si (%7,6) kolşisin, 15’i (%17,6) steroid kullanmıştı.

Trapani ve ark.’nın 150 hasta ile yaptığı çalışmada 22 hastada (%15) şiddetli eklem ağrısını azaltmak için flurbiprofen veya naproksen gibi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, 16 hastada şiddetli karın ağrısı ve 3 hastada ciddi nefropati nedeniyle toplam 19 hastada (%13) oral veya intravenöz kortikosteroid kullanılmıştır (Trapani et al., 2005). Allen ve ark. yaptıkları çalışmada kortikosteroidlerin eklem tutulumunda etkili olmasına rağmen karın ağrısı, cilt

tutulumu ve renal tutulumda etkisi olmadığını bildirmişlerdir (Allen, Diamond and Howell, 1960). Saulsbury ve ark. ise yaptıkları çalışmada kortikosteroidlerin karın ağrısı, eklem tutulumu ve nüks sıklığı üzerine etkisi olmadığını bildirmiştir (Saulsbury, 1999). Kawasaki ve ark. 10 yıllık bir çalışma sonrasında intravenöz metilprednizolon ve ürokinaz tedavisi ile birlikte oral prednizolon, heparin veya warfarin, dipiridamol, siklofosfamid veya azotiyopirin kombinasyon tedavisi ile şiddetli nefriti olan hastalarda %100 iyileşme bildirmişken (Kawasaki et al., 2003), Huber ve ark. erken prednizolon tedavisinin invajinasyon riskini azaltabilmesine rağmen, 1 yılda renal tutulum ve akut gastrointestinal komplikasyon riskini azaltmadığını bildirmişlerdir (Huber et al., 2004). Bu nedenle HSP’de kortikosteroidlerin rutin erken kullanımı şu an için önerilmemektedir (Trapani et al., 2005). Tedaviye dirençli HSP nefriti olanlarda immünsüpresif tedavi, intravenöz immünglobulin ve plazmaferez tedavileri de kullanılabilmektedir (Trapani et al., 2005) ancak bu çalışmada hiçbir hastaya bu tedaviler verilmemişti. Çalışmadaki hastalar, steroid tedavisini şiddetli karın ağrısı ve GGK pozitifliğinin birlikteliği, skrotum tutulumu, dirençli tekrarlayan cilt döküntüsü nedeniyle, kolşisin tedavisini ise tekrarlayan karın ağrısı ve dirençli tekrarlayan cilt döküntüleri nedeniyle almıştı. Ancak retrospektif arşiv taraması şeklinde yaptığımız bu çalışmada tekrarlayan döküntüsü olan 8 hastadan kolşisin kullanan 5’inin, kolşisin tedavisinin tam olarak ne zaman başladığı yazmamaktaydı. Sadece 2 hastada kolşisin tedavisi sonrası döküntülerin bir daha tekrar etmediği belirtilmişti. Kolşisin; mikrotübül defekti yaparak nötrofil göçünü, fagositik aktiviteyi ve lizozomal degranülasyonu inhibe eden, gut ve AAA tedavisinde ve ataklarının önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır (Saulsbury, 2009). Aynı zamanda lökositoklastik vaskülit olan bazı vakaların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (Padeh and Passwell, 2000, Chan, Tang and Lo, 2007, Pyne, Mootoo and Bhanji, 2001). Klinik seyir raporları tekrarlayan ve dirençli HSP döküntüsü olan hastalarda kolşisinin etkili bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Kolşisinin hastalığın doğal seyrini değiştirip değiştiremeyeceğini ve nefrit gelişimini önleyip

önleyemeyeceğini belirleyebilmek için prospektif , kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Saulsbury, 2009).

Bu çalışmadaki 19 hasta (%22,4) bu tedavilere ek olarak antibakteriyel de kullanmıştı. Antibakteriyel kullanma nedenleri ise; HSP'ye eşlik eden idrar yolu enfeksiyonu, daha sonra ise akut otit, akut tonsillit, akut gastroenterit, lenfadenopati idi. Gomez ve ark. 339 hasta ile yaptıkları çalışmada 56 hastada (%16,5) eklem tutulumu için NSAİİ, %16'sında şiddetli karın ağrısı, eklem ve böbrek tutulumu için kortikosteroid kullanıldığını saptamışlardı. Ayrıca 17 hastanın (%5) mycoplasma enfeksiyonu, 82 hastanın da (%25) streptokok enfeksiyonu nedeni ile antibakteriyel kullandığını belirtmişlerdir (Gomez et al., 2020). Çalışmadaki hastalarda literatüre göre daha sık NSAİİ ve steroid kullanımı mevcuttu. Bunun nedeni hastaların klinik bulgularının daha şiddetli ve daha uzun süre seyretmiş olması olabilir.

Bu çalışmada hastanemize başvuran, ailesel Akdeniz ateşinin nadir sunum şekillerinden biri olabileceğine dair yayınlar da bulunan Henoch-Schönlein purpuralı çocuk hastaların bölgemize özgü klinik, laboratuvar ve demografik verileri incelenmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinden yapılan yayınlarla karşılaştırması yapılmış, AAA'ya yönelik gen analizi istenen hastaların izlemleri, tedavileri ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz veriler HSP klinik ve demografik bulguları açısından dünyanın farklı bölgeleri ile benzerlik gösterse de bazı bölgelerine göre daha yüksek veriler elde edilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi ile HSP birlikteliği için Türkiye'den yapılan yayınlara da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Uzamış ve/veya dirençli döküntüsü olan Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda kullanılan kolşisinin; uygun başlanma zamanı, hastalığın seyrine etkisi, HSP'nin uzun dönem ciddi komplikasyonu olan nefrit gelişimini önleyip önlemeyeceğini belirlemek için prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların sonuçları açıklığa kavuşana kadar HSP'li hastaların tedavisinde kolşisin düşünülebilir.

Retrospektif olarak hastane veri sistemi üzerinden araştırarak yaptığımız bu çalışmanın sınırlılıkları ise; otomasyon sistemine bazı verilerin eksik girilmiş olması, otomasyon sistemine geçiş dönemine denk gelen hastalarda klinik bulgularda ve takip bilgilerinde eksiklikler olması, sistemde kayıtlı hasta telefon numaralarında yanlışlıklar ya da eksikler olduğu için tüm hastalara gerektiğinde telefonla ulaşılamaması, gen analizi raporları sistemde olduğu halde tıbbi genetik uzmanı görme yetkisinde olup bizim tarafımızdan görülememesidir.



6. SONUÇ

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitir. Etyolojisinde enfeksiyonlar, ilaçlar ve genetik nedenler suçlanmaktadır. Fizyopatolojisi tam anlaşılamasa da IgA1 glikozilasyon defekti ve/veya hiperinflamasyon gibi nedenlerle oluştuğuna dair farklı görüşlerde yayınlar mevcuttur. Bu özelliği nedeniyle oto inflamatuvar, monogenik, tekrarlayan periyodik ateş sendromu olan Ailesel Akdeniz ateşi ile benzer özellikler göstermektedir. Ailesel Akdeniz ateşi atakları sırasında Henoch-Schönlein purpurası klinik bulgularındaki gibi karın ağrısı, eklem ağrısı ve eklemde ödem yaygın olarak görülmektedir. Bu bulgulara cilt döküntüleri, göğüs ağrısı gibi bulgular da eşlik edebilmektedir. Ayrıca laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükseklik, idrar tahlilinde proteinüri, ultrasonografide batın içi ve üriner sistemde anormal bulgular görülebilmektedir. Ortak klinik, laboratuvar, radyolojik bulgulara hatta genetik mutasyonlara sahip olmaları ve HSP nedeni ile takipleri sırasında veya sonrasında AAA tanısı alan hastalar olması nedeniyle Henoch-Schönlein purpurasının ailesel Akdeniz ateşi klinik sunum şekillerinden biri olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Bu durum Henoch-Schönlein purpurası tanılı hastalardan tedaviye dirençli ve tekrarlayan döküntüsü olanların, tekrarlayan artrit ve/veya artralji şikâyeti olanların, tanı anında akut faz reaktanları yüksek seyredenlerin ailesel Akdeniz ateşi aile öyküsü ve klinik bulguları açısından sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Gerekli görülen hastalarda ailesel Akdeniz ateşi açısından gen analizi ve serum amiloid A tetkiki gönderilebilir. Gen analizi ve serum amiloid A değerleri ailesel Akdeniz ateşi için destekleyici olanlar takibe alınabilir hatta klinik olarak gerekli görülürse kolşisin tedavisi başlanabilir.

Bu çalışmadaki 85 hastanın da 8'inde ailesel Akdeniz ateşi tanısı da mevcuttu ve 7 hasta ailesel Akdeniz ateşi tanısını Henoch-Schönlein purpurası takip ve tedavisi sırasında almış, kolşisin tedavisi başlanmıştı. Ailesel Akdeniz ateşi açısından gen analizi yollanan hastaların %40'ında gen analizi sonucu normal olarak değerlendirilse de %60'ında ailesel Akdeniz ateşi

için destekleyici sonuçlar içermekteydi. Erken tanı ve tedavi ile ailesel Akdeniz ateşi hastalarında en ciddi komplikasyonlardan biri olan amiloidoz kolęisin tedavisi ile önlenebilmektedir. Bu nedenle özellikle dirençli, tekrarlayan döküntüsü olan Henoch-Schönlein purpuralı hastaların ailesel Akdeniz ateşi açısından sorgulanması, gerekirse ileri tetkiklerin yapılması, ailesel Akdeniz ateşi tanısında gecikmenin ve dolayısıyla hastalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği ile diğer ailesel Akdeniz ateşi komplikasyonlarının gelişmesinin önlenmesi açısından önemlidir.



7. KAYNAKÇA

1. Abbara, S, Grateau, G, Ducharme-Benard, S et al. 2019. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol*, 10, 763.
2. Abbas, S, Geetha, S, Deepthi, R et al. 2017. Clinical profile and outcome of Henoch Schonlein purpura in a tertiary care hospital in South India. *International Journal of Contemporary Peddiatrics*, 4, 822-6.
3. Aharoni, D, Hiller, N & Hadas-Halpern, I 2000. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging*, 25, 297-300.
4. Akgün, C, Akbayram, S, Kaya, A et al. 2012. Çocukluk Çağı Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Klinik Analizleri. *Türkderm*, 46, 73-7.
5. Aksu, K & Keser, G 2011. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 31, 1263-74.
6. Albayrak O. , ÇMA 2009. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF). *Dergipark*, 18, 260-267.
7. Allali, S, Fraitag, S, Terrier, B et al. 2016. Efficacy of colchicine in a child with relapsing bullous Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr*, 175, 147-9.
8. Allen, DM, Diamond, LK & Howell, DA 1960. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child*, 99, 833-54.
9. Altamimi, E, Samara, D, Issa, DB et al. 2023. Genotype-phenotype correlation in Jordanian children with genetically-proven familial Mediterranean fever: The effect of R202Q mutation. *Pediatrics & Neonatology*, 64, 183-191.
10. Asadi, F 2009. Childhood Henoch-Schonlein Nephritis A Multivariate Analysis of Clinical Features and Renal Morphology at Disease Onset. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 3, 17-21.

11. Balkwill, F & Mantovani, A 2001. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 357, 539-45.
12. Bayram, C, Demircin, G, Erdogan, O et al. 2011. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*, 100, 745-9.
13. Ben-Chetrit, E, Berkun, Y, Ben-Chetrit, E et al. 2004. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*, 34, 549-52.
14. Ben-Chetrit, E, Scherrmann, JM & Levy, M 1996. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 39, 1213-7.
15. Ben-Chetrit, E, Scherrmann, JM, Zylber-Katz, E et al. 1994. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol*, 21, 710-3.
16. Ben-Chetrit, E & Touitou, I 2009. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*, 61, 1447-53.
17. Ben-Chetrit, E & Yazici, H 2016. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schonlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)*, 55, 1153-8.
18. Ben-Sira, L & Laor, T 2000. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schonlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol*, 30, 125-8.
19. Ben-Zvi, I & Livneh, A 2011. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 7, 105-12.
20. Berkun, Y & Eisenstein, EM 2014. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*, 13, 388-90.
21. Bloom, JL, Darst, JR, Prok, L et al. 2018. A case of Henoch-Schonlein Purpura with dilated coronary arteries. *Pediatr Rheumatol Online J*, 16, 54.

22. Bonyadi, M, Esmaeili, M, Karimi, A et al. 2010. Common Mediterranean fever gene mutations in the Azeri Turkish population of Iran. *Genet Test Mol Biomarkers*, 14, 149-51.
23. Booth, DR, Gillmore, JD, Lachmann, HJ et al. 2000. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM*, 93, 217-21.
24. Brik, R, Shinawi, M, Kasinetz, L et al. 2001. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*, 44, 1416-9.
25. Cakici, EK, Kurt Sukur, ED, Ozlu, SG et al. 2019. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schonlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol*, 38, 1947-1952.
26. Cakir, M, Orhan, F, Mungan, I et al. 2006. Henoch-Schonlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr*, 26, 59-65.
27. Calvino, MC, Llorca, J, Garcia-Porrúa, C et al. 2001. Henoch-Schonlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*, 80, 279-90.
28. Calvo-Rio, V, Loricera, J, Mata, C et al. 2014. Henoch-Schonlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 93, 106-113.
29. Candemir, M, Halis, H, Polat, A et al. 2006. Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(3), 39-43.
30. Cattani, D 2005. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4, 105-12.
31. Chan, H, Tang, YL, Lv, XH et al. 2016. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schonlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 11, e0167346.

32. Chan, KH, Tang, WY & Lo, KK 2007. Bullous lesions in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Dermatol*, 24, 325-6.
33. Chang, WL, Yang, YH, Lin, YT et al. 2004. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr*, 93, 1427-31.
34. Chen, JY & Mao, JH 2015. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr*, 11, 29-34.
35. Chen, KR & Carlson, JA 2008. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*, 9, 71-92.
36. Chen, O, Zhu, XB, Ren, P et al. 2013. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci*, 13, 94-9.
37. Clave, S, Sordet, M, Tsimaratos, M et al. 2021. Association of kidney biopsy findings with short- and medium-term outcomes in children with moderate-to-severe IgA vasculitis nephritis. *Eur J Pediatr*, 180, 3209-3218.
38. Connolly, B & O'halpin, D 1994. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Radiol*, 49, 320-3.
39. Couture, A, Veyrac, C, Baud, C et al. 1992. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schonlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol*, 22, 12-7.
40. Dalpiaz, A, Schwamb, R, Miao, Y et al. 2015. Urological Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura: A Review. *Curr Urol*, 8, 66-73.
41. Davin, JC 2011. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 679-89.
42. Davin, JC & Coppo, R 2014. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*, 10, 563-73.

43. De Almeida, JL, Campos, LM, Paim, LB et al. 2007. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*, 83, 259-66.
44. Demircioglu Kilic, B & Kasap Demir, B 2018. Determination of Risk Factors in Children Diagnosed With Henoch-Schonlein Purpura. *Arch Rheumatol*, 33, 395-401.
45. Di Pietro, GM, Castellazzi, ML, Mastrangelo, A et al. 2019. Henoch-Schonlein Purpura in children: not only kidney but also lung. *Pediatr Rheumatol Online J*, 17, 75.
46. Dillon, M 2007. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol*, 25, S66-68.
47. Dobrovolskaia, MA & Kozlov, SV 2005. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership. *Curr Cancer Drug Targets*, 5, 325-44.
48. Dogan, CS, Akman, S, Koyun, M et al. 2013. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schonlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int*, 33, 377-80.
49. Dönmez, O, Yildirim, NS & Durmaz, O 2011. Henoch Schönlein purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*, 9, 63-67.
50. Ebert, EC 2008. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci*, 53, 2011-9.
51. Ece, A, Yolbaş, İ, Balık, H et al. 2012. Çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası: 214 olgunun değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 3, 91-95.
52. Ehrenfeld, M, Brzezinski, A, Levy, M et al. 1987. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*, 94, 1186-91.

53. Ekinici, RMK, Balci, S, Melek, E et al. 2020. Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch Schonlein Purpura from a single referral center from Turkey: A three-year experience. *Mod Rheumatol*, 30, 1039-1046.
54. Eleftheriou, D & Brogan, PA 2009. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 23, 309-23.
55. Ferrara, P, Marrone, G, Nicoletti, A et al. 2007. Penile involvement in Henoch-Schonlein purpura with good prognosis. *Scand J Urol Nephrol*, 41, 567-9.
56. Flatau, E, Kohn, D, Schiller, D et al. 1982. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 25, 42-7.
57. Flynn, JT, Kaelber, DC, Baker-Smith, CM et al. 2017. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 140, 1-72.
58. Fonnesu, C, Cerquaglia, C, Giovinale, M et al. 2009. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 76, 227-33.
59. Garcia-Porrua, C, Gonzalez-Louzao, C, Llorca, J et al. 2001. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*, 28, 1019-24.
60. Gardner-Medwin, JM, Dolezalova, P, Cummins, C et al. 2002. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*, 360, 1197-202.
61. Gedalia, A 2004. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep*, 6, 195-202.
62. Gershoni-Baruch, R, Broza, Y & Brik, R 2003. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr*, 143, 658-61.
63. Giancane, G, Ter Haar, NM, Wulffraat, N et al. 2015. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 74, 635-41.

64. Gomez, S, Perez, M, Pellegrini, M et al. 2020. Henoch-Schonlein purpura in pediatrics: Ten years of experience at a moderate risk office of a general hospital. *Arch Argent Pediatr*, 118, 31-37.
65. Gonzalez, LM, Janniger, CK & Schwartz, RA 2009. Pediatric Henoch-Schonlein purpura. *Int J Dermatol*, 48, 1157-65.
66. Group, TFS 2005. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 84, 1-11.
67. Gürgöze, MK & Gündüzalp, M 2010. Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası: 50 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 15, 27-30.
68. Ha, TS & Lee, JS 2007. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*, 96, 552-5.
69. Haghighat, M 2006. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E-Medical Journal*, 7, 1-18.
70. Haimov-Kochman, R, Prus, D & Ben-Chetrit, E 2001. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod*, 16, 1218-20.
71. Hashkes, PJ, Spalding, SJ, Giannini, EH et al. 2012. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 157, 533-41.
72. Hentgen, V, Grateau, G, Kone-Paut, I et al. 2013. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*, 43, 387-91.
73. Herlin, T, Storm, K & Hamborg-Petersen, B 1985. Remission of progressive renal failure in familial Mediterranean fever during colchicine treatment. *Arch Dis Child*, 60, 477-9.
74. Hershcovici, T, Chajek-Shaul, T, Hasin, T et al. 2006. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J*, 8, 509-11.
75. Hetland, LE, Susrud, KS, Lindahl, KH et al. 2017. Henoch-Schonlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*, 97, 1160-1166.

76. Huber, AM, King, J, McLaine, P et al. 2004. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med*, 2, 7.
77. Hwang, HH, Lim, IS, Choi, BS et al. 2018. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schonlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)*, 97, e12217.
78. Ishak, GE, Khoury, NJ, Birjawi, GA et al. 2006. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clin Imaging*, 30, 153-9.
79. Jarjour, RA & Dodaki, R 2011. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep*, 38, 2033-6.
80. Jauhola, O, Ronkainen, J, Koskimies, O et al. 2010. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*, 95, 871-6.
81. Jennette, JC, Falk, RJ, Bacon, PA et al. 2013. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 65, 1-11.
82. Jung, DY, Kwon, YR, Yu, MH et al. 2017. Clinical features and prognosis of Henoch-Schönlein purpura in children and adults: a 13-year retrospective study at a single centre. *Childhood Kidney Diseases*, 21, 61-68.
83. Kanaan, N, Mourad, G, Thervet, E et al. 2011. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1768-72.
84. Kaplan, E, Mukamel, M, Barash, J et al. 2007. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*, 25, S114-7.
85. Kasapçopur, Ö & Arisoy, N 2006. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 41, 9-17.

86. Kasifoglu, T, Cansu, DU & Korkmaz, C 2009. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med*, 48, 523-6.
87. Kawasaki, Y, Imaizumi, T, Matsuura, H et al. 2008. Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*, 23, 913-9.
88. Kawasaki, Y, Ono, A, Ohara, S et al. 2013. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci*, 59, 15-26.
89. Kawasaki, Y, Suzuki, J, Nozawa, R et al. 2003. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatrics*, 111, 785-9.
90. Khor, SY, Osman, AF, Haddad, I et al. 2022. Adult-Onset Immunoglobulin A Vasculitis With Renal Involvement. *Cureus*, 14, e23649.
91. Kniffin, CL. 2006. Familial Mediterranean Fever, Autosomal Dominant [Online]. <https://www.omim.org/entry/134610>. [Accessed 06.08.2023 2023].
92. Koçak, M, Büyükkaragöz, B, Can, YK et al. 2015. Henoch-Schönlein purpurası nedeniyle izlenen 91 çocuk hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri. *Abant Tıp Dergisi*, 4, 134-140.
93. Kumar, L, Singh, S, Goraya, J et al. 1998. Henoch-Schonlein purpura: the Chandigarh experience. *Indian pediatrics*, 35, 19-26.
94. Lai, HC 2010. Henoch-Schonlein purpura with intussusception: a case report. *Pediatr Neonatol*, 51, 65-7.
95. Langevitz, P, Livneh, A, Zemer, D et al. 1997. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 27, 67-72.
96. Lardhi, AA 2012. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 33, 973-8.

97. Lau, KK, Wyatt, RJ, Moldoveanu, Z et al. 2007. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*, 22, 2067-72.
98. Leung, AKC, Barankin, B & Leong, KF 2020. Henoch-Schonlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*, 16, 265-276.
99. Liu, A & Zhang, H 2012. Detection of antiphospholipid antibody in children with Henoch-Schonlein purpura and central nervous system involvement. *Pediatr Neurol*, 47, 167-70.
100. Liu, C, Luo, L, Fu, M et al. 2022. Analysis of children with Henoch-Schonlein purpura secondary to infection. *Clin Rheumatol*, 41, 803-810.
101. Livneh, A & Langevitz, P 2000. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, 14, 477-98.
102. Livneh, A, Langevitz, P, Zemer, D et al. 1997. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 40, 1879-85.
103. Lutz, HH, Ackermann, T, Krombach, GA et al. 2009. Henoch-Schonlein purpura complicated by cardiac involvement: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*, 54, e9-15.
104. McCarthy, HJ & Tizard, EJ 2010. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr*, 169, 643-50.
105. Meadow, SR, Glasgow, EF, White, RH et al. 1972. Schonlein-Henoch nephritis. *Q J Med*, 41, 241-58.
106. Mills, JA, Michel, BA, Bloch, DA et al. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum*, 33, 1114-21.

107. Mor, A, Gal, R & Livneh, A 2003. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*, 98, 2594-604.
108. Murakami, H, Takahashi, S, Kawakubo, Y et al. 2008. Adolescent with Henoch-Schonlein purpura glomerulonephritis and intracranial hemorrhage possibly secondary to the reactivation of latent CMV. *Pediatr Int*, 50, 112-5.
109. Nadrous, HF, Yu, AC, Specks, U et al. 2004. Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Mayo Clin Proc*, 79, 1151-7.
110. Namgoong, MK, Lim, BK & Kim, JS 1997. Eosinophil cationic protein in Henoch-Schonlein purpura and in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 11, 703-6.
111. Narchi, H 2005. 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*, 90, 916-20.
112. Nast, CC, Ward, HJ, Koyle, MA et al. 1987. Recurrent Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 9, 39-43.
113. Neyzi, O, Bundak, R, Gokcay, G et al. 2015. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 7, 280-93.
114. Onder, ENA & Ertan, P 2020. Ailesel akdeniz ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7, 413-417.
115. Oni, L & Sampath, S 2019. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr*, 7, 257.
116. Ozcakar, ZB, Yalcinkaya, F, Cakar, N et al. 2008. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*, 35, 2427-9.
117. Ozdogan, H, Arisoy, N, Kasapcapur, O et al. 1997. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 24, 323-7.

118. Ozen, S, Aktay, N, Lainka, E et al. 2009. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis*, 68, 246-8.
119. Ozen, S & Batu, ED 2015. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol*, 37, 363-9.
120. Ozen, S & Bilginer, Y 2014. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*, 10, 135-47.
121. Ozen, S, Demirkaya, E, Erer, B et al. 2016. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 75, 644-51.
122. Ozen, S, Marks, SD, Brogan, P et al. 2019. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*, 58, 1607-1616.
123. Ozen, S, Pistorio, A, Iusan, SM et al. 2010. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 69, 798-806.
124. Ozer, S, Kasap, T, Yilmaz, R et al. 2015. Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası: 53 olgunun retrospektif değerlendirilmesi Henoch-Schönlein Purpura in Children: Retrospective evaluation of 53 cases. *Journal of Contemporary Medicine*, 5, 3.
125. Ozgur Kasapçopur, NA 2002. Henoch-Schönlein purpurası. *Türk Pediatri Arşivi*, 37, 122-129.
126. Ozkurede, VU & Franchi, L 2012. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*, 167, 382-90.

127. Özdemir, M, Feyzioğlu, B, Gündem, NS et al. 2012. Otoimmün hastalıklarda antinötrofil sitoplazmik antikorların araştırılması. Genel Tıp Dergisi, 22(1), 1-5.
128. Padeh, S & Passwell, JH 2000. Successful treatment of chronic Henoch-Schonlein purpura with colchicine and aspirin. IMAJ-RAMAT GAN-, 2, 482-483.
129. Peleg, H & Ben-Chetrit, E 2013. The kidney in familial Mediterranean fever. J Rheumatol, 40, 1948-50.
130. Peru, H, Soylemezoglu, O, Bakkaloglu, SA et al. 2008. Henoch-Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. Clin Rheumatol, 27, 1087-92.
131. Petrushkin, H, Stanford, M, Fortune, F et al. 2016. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. Ocul Immunol Inflamm, 24, 422-30.
132. Pillebout, E, Thervet, E, Hill, G et al. 2002. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. J Am Soc Nephrol, 13, 1271-8.
133. Piram, M & Mahr, A 2013. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol, 25, 171-8.
134. Piram, M, Maldini, C, Biscardi, S et al. 2017. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. Rheumatology (Oxford), 56, 1358-1366.
135. Portincasa, P 2016. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. Curr Med Chem, 23, 60-86.
136. Pyne, D, Mootoo, R & Bhanji, A 2001. Colchicine for the treatment of recurrent Henoch-Schonlein purpura in an adult. Rheumatology (Oxford), 40, 1430-1.
137. Rigante, D, Castellazzi, L, Bosco, A et al. 2013. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schonlein purpura? Autoimmun Rev, 12, 1016-21.

138. Rimar, D, Rosner, I, Rozenbaum, M et al. 2011. Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Rheumatol*, 30, 987-91.
139. Roberts, PF, Waller, TA, Brinker, TM et al. 2007. Henoch-Schonlein purpura: a review article. *South Med J*, 100, 821-4.
140. Sakallioglu, O, Duzova, A & Ozen, S 2006. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 24, 435.
141. Samuels, J & Ozen, S 2006. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*, 18, 108-17.
142. Sari, I, Birlik, M & Kasifoglu, T 2014. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*, 1, 21-33.
143. Saulsbury, FT 1999. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 78, 395-409.
144. Saulsbury, FT 2009. Successful treatment of prolonged Henoch-Schonlein purpura with colchicine. *Clin Pediatr (Phila)*, 48, 866-8.
145. Saulsbury, FT 2010. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*, 22, 598-602.
146. Schmitt, R, Carlsson, F, Morgelin, M et al. 2010. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Am J Pathol*, 176, 608-18.
147. Schwabe, AD & Peters, RS 1974. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*, 53, 453-62.
148. Sefer Üstebay, DÜÜ, Yunus Yılmaz 2015. Familial Mediterranean Fever. *JAREM*, 5, 89-93.
149. Shah, G 2015. Clinical profile and pattern of Henoch-Schönlein purpura in children. *Journal of Patan Academy of Health Sciences*, 2, 17-21.

150. Shen, H, Mao, J, Shu, Q et al. 2017. Encephalopathy in Henoch-Schonlein Purpura. *Indian Pediatr*, 54, 675-677.
151. Shim, JO, Han, K, Park, S et al. 2018. Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *J Korean Med Sci*, 33, e174.
152. Shin, JI, Park, JM, Shin, YH et al. 2006. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*, 35, 56-60.
153. Shohat, M 1993. Familial Mediterranean Fever. In: Adam, MP et al. (eds.) *GeneReviews((R))*. Seattle (WA).
154. Shohat, M & Halpern, GJ 2011. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med*, 13, 487-98.
155. Sohar, E, Gafni, J, Pras, M et al. 1967. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*, 43, 227-53.
156. Sonmez, HE, Batu, ED & Ozen, S 2016. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*, 9, 13-20.
157. Stewart, M, Savage, JM, Bell, B et al. 1988. Long term renal prognosis of Henoch-Schonlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*, 147, 113-5.
158. Sunderkotter, CH, Zelger, B, Chen, KR et al. 2018. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*, 70, 171-184.
159. Şahin, F, Aras, BD & Sayitoğlu, MA 2013. Genetik Terimler Sözlüğü, <https://www.thd.org.tr>, Türk Hematoloji Derneği.

160. Tekin, M, Yalcinkaya, F, Tumer, N et al. 2000. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr*, 89, 177-82.
161. Terkeltaub, RA, Furst, DE, Digiacinto, JL et al. 2011. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*, 63, 2226-37.
162. Terreri, MT, Bernardo, WM, Len, CA et al. 2016. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 56, 37-43.
163. Tervaert, JW 2007. Vasculitis and the intensive care. *Acta Clin Belg*, 62 Suppl 2, 417-21.
164. Ting, TV 2014. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*, 61, 321-46.
165. Tizard, EJ 1999. Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child*, 80, 380-3.
166. Tizard, EJ & Hamilton-Ayres, MJ 2008. Henoch Schonlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 93, 1-8.
167. Topaloglu, R, Ozaltin, F, Yilmaz, E et al. 2005. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 64, 750-2.
168. Touitou, I 2001. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*, 9, 473-83.
169. Trapani, S, Micheli, A, Grisolia, F et al. 2005. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*, 35, 143-53.

170. Trnka, P 2013. Henoch-Schonlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*, 49, 995-1003.
171. Tudorache, E, Azema, C, Hogan, J et al. 2015. Even mild cases of paediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis show significant long-term proteinuria. *Acta Paediatr*, 104, 843-8.
172. Tweezer-Zaks, N, Doron-Libner, A, Weiss, P et al. 2007. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*, 86, 355-362.
173. Vernon, HJ. 2020. Familial Mediterranean Fever; FMF [Online].
<https://www.omim.org/entry/249100>. [Accessed 06.08.2023 2023].
174. Wang, K, Sun, X, Cao, Y et al. 2018. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schonlein purpura: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 97, e12520.
175. Wang, X, Zhu, Y, Gao, L et al. 2016. Henoch-Schonlein purpura with joint involvement: Analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*, 14, 20.
176. Weiss, PF 2012. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am*, 59, 407-23.
177. Weiss, PF, Klink, AJ, Luan, X et al. 2010. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*, 37, 2587-94.
178. Williams, H 2008. Imaging and intussusception. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 93, 30-6.
179. Working Group of the International Ig, ANN, The Renal Pathology, S, Roberts, IS et al. 2009. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 76, 546-56.
180. Wu, SH, Liao, PY, Yin, PL et al. 2009. Inverse temporal changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with Henoch-Schonlein purpura. *Elsevier*, 80, 177-83.

181. Wyatt, RJ & Hogg, RJ 2001. Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatric Nephrology*, 16, 156-167.
182. Xu, L, Li, Y & Wu, X 2022. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol*, 13, 921864.
183. Yalcinkaya, F, Ozen, S, Ozcakar, ZB et al. 2009. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*, 48, 395-8.
184. Yang, YH, Chuang, YH, Wang, LC et al. 2008. The immunobiology of Henoch-Schonlein purpura. *Elsevier*, 7, 179-84.
185. Yang, YH, Hung, CF, Hsu, CR et al. 2005. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*, 44, 618-22.
186. Yang, YH, Yu, HH & Chiang, BL 2014. The diagnosis and classification of Henoch-Schonlein purpura: an updated review. *Elsevier*, 13, 355-8.
187. Yigit, S, Karakus, N, Tasliyurt, T et al. 2012. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene*, 506, 43-5.
188. Yilmaz, E, Ozen, S, Balci, B et al. 2001. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*, 9, 553-5.
189. Yilmaz, K, Dursun, İ, Düsünsel, R et al. 2013. IgA Nefropatili Çocukların Oxford Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 22 (1), 30-33.
190. Yilmaz, M, Kendirli, SG, Altintas, DU et al. 2009. Henoch-Schönlein Purpurası Tanısı Alan Çocukların Klinik Özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 31 (2), 153-161.

191. Zadeh, N, Getzug, T & Grody, WW 2011. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*, 13, 263-9.

