



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**



**BÖBREK BİYOPSİSİ YAPILAN HENOC SCHÖNLEİN
PURPURA NEFRİTİ TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, LABORATUVAR BULGULARI VE TEDAVİYE
YANITLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem olak

ANKARA/2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

BÖBREK BİYOPSİSİ YAPILAN HENOC SCHÖNLEİN
PURPURA NEFRİTİ TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, LABORATUVAR BULGULARI VE TEDAVİYE
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem Çolak

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fatma Şemsa Çaycı

(UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve örnek aldığım saygıdeğer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Destek ve özverisini benden esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI'ya teşekkür ederim.

Yanlarında 'huzur' bulduğum, desteklerini her daim yanımda hissettiğim ve hep yanımda olmalarını istediğim değerli dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
RESİMLER	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçesi	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etyoloji	2
2.4. Patogenez	3
2.5. Tanısal Kriterler	3
2.6. Klinik Bulgular	4
2.6.1. Deri Bulguları.....	4
2.6.2. Eklem Bulguları	5
2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	5
2.6.4. Ürogenital Sistem Tutulumu	5
2.6.5. Diğer Organ Tutulumları.....	5
2.6.6. Renal Tutulum.....	6
2.6.6.1. İnsidans.....	6
2.6.6.2. Patogenez.....	6
2.6.6.3. Histopatoloji	7
2.6.6.3.1. Işık Mikroskopi Bulguları.....	7
2.6.6.3.2. Elektron Mikroskopi Bulguları.....	7
2.6.6.3.3. İmmünflorasan Mikroskopi Bulguları	7
2.6.6.4. Sınıflandırma	8
2.6.6.4.1. Klinik Sınıflandırma	8
2.6.6.4.2. Histopatolojik Sınıflandırma.....	8
2.6.6.4.3. Oxford Sınıflandırması	9

2.7. Tedavi	10
2.7.1. HSP Nefriti tedavisi	10
2.8. Prognoz	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1. Çalışmanın Türü ve İzin	14
3.2. Hasta Seçimi ve Çalışmaya Alınma	14
3.3. Laboratuvar	14
3.4. İstatistiksel Analiz	15
4. BULGULAR	16
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	16
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	17
4.3. Hastaların HSP Nefriti Tanısı Sırasında Elde Edilen Laboratuvar Verileri	18
4.4. Hastaların Böbrek Biyopsi Bulguları	19
4.5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Verilerinin Biyopsi Evrelerine Göre Dağılımı	20
4.6. Hastalarda Uygulanan Tedavi	22
4.7. Hastaların İzlem Sonu Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	33
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	40

TABLÖLAR

Tablo-1: Oxford sınıflaması.....	10
Tablo-2: Kawasaki tarafından belirlenen HSP nefriti tedavi protokolleri	11
Tablo-3: HSP nefriti tanısı alıp böbrek biyopsisi yapılmış olan hastaların özellikleri	17
Tablo-4: HSP tanısı alan hastaların yakınma ve bulguları.....	18
Tablo-5: HSP nefriti tanısı alan hastaların tedavi öncesi laboratuvar verileri	18
Tablo-6: HSP nefriti tanısı alan hastaların başlangıç dönemdeki özellikleri	19
Tablo-7: Hastaların tedavi öncesi verilerinin histopatolojik evrelere göre değerlendirilmesi	21
Tablo-8: Hastaların tedavi öncesi proteinüri miktarlarının histopatolojik evrelere göre karşılaştırılması	21
Tablo-9: Hastaların böbrek bulgularının histopatolojik evrelere göre dağılımı	22
Tablo-10: Histopatolojik sınıflamaya göre HSP nefriti tedavileri	23
Tablo-11: Tedavi öncesi ve izlem sonu laboratuvar verilerin karşılaştırılması	24
Tablo-12: Hastaların izlem sonu laboratuvar verilerinin histopatolojik evrelere göre değerlendirilmesi.....	25
Tablo-13: Hastaların tanı anı ve izlem sonu eGFR değerlerinin evrelere göre karşılaştırılması	25
Tablo-14: Hastaların izlem sonundaki böbrek bulgularının histopatolojik evrelere göre değerlendirilmesi	26

ŞEKİLLER

Şekil-1: Hastalara ait cinsiyet dağılımı 16

Şekil-2: Cinsiyetlere Göre Patoloji Sonuçlarının % Dağılım Grafiği..... 20



RESİMLER

Resim-1: Böbrekte etkilenen glomerulün mezengiyumunda IgA depolanması 3

Resim-2: HSP’de görülen tipik döküntü..... 4



KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
ACR	‘American College of Rheumatology’
ANA	Anti Nükleer Antijen
Anti-dsDNA	Anti Deoksiribonükleik Asit
ARB	Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti
BUN	‘Blood Urea Nitrogen’
C3	Kompleman c3
C4	Kompleman c4
CrCL	Kreatinin Klerensi
CRP	C Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
eGFR	‘Estimated Glomerüler Filtration Rate’
EULAR	‘European League Against Rheumatism’
FMF/AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
GİS	Gastrointestinal Sistem
GGK	Gaitada Gizli Kan
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IV	Intravenöz
ISKDC	‘International Study of Kidney Disease in Children’
KDIGO	‘Kidney Disease: Improving Global Outcome’
MMF	Mikofenolat mofetil
MPZ	Metilprednizolon
PRES	‘Pediatric Rheumatology European Society’
SPSS	‘Statistical Package for the Social Sciences’
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ÖZET

AMAÇ: Henoch Schönlein Purpurası (IgA vaskülit) çocuklarda en sık görülen sistemik vaskülitir. Böbrek tutulumu, HSP hastalarında morbiditeden ve kronik komplikasyonlardan sorumludur. HSP nefriti tedavisi halen üzerinde uzlaşa sağlanamamış bir konudur. Histopatolojik bulgular HSP nefriti tanıli hastalarda bilinen önemli prognostik faktörlerdendir. Hastalığın tedavi şemaları çoğunlukla histopatolojik bulgular üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada, böbrek biyopsisi yapılmış olan HSP nefriti tanıli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedaviye cevaplarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif olan bu çalışmada 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında HSP nefriti tanısı alıp böbrek biyopsisi yapılan 3-18 yaş arasındaki hastalar değerlendirildi. Hastaların anamnez, tam idrar tahlili, 24 saatlik idrarda protein, serum albümin, BUN, kreatinin, eGFR, CRP, ESH, tam kan sayımı, c3, c4, ANA, Antids-DNA, IgA, IgM, IgG bilgileri 'SPSS for Windows 22' kullanılarak analiz edildi.

Böbrek biyopsisi yapılmayan ve en az 6 aylık izlem şartını sağlamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

BULGULAR: HSP nefriti tanı anında hastaların hepsinde(%100) proteinüri mevcuttu. Tanı anında hastaların %33,3'ünde izole proteinüri, %63,6'sında proteinüri ve hematüri, %3'ünde nefrotik sendrom mevcuttu. Hastaların %12,1'inde ABY vardı, bu hastalardan 1'inin histopatolojik evresi Evre-I'di ve nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Tanı anında bakılan 24 saatlik idrar protein ortalaması Evre-I de en düşük düzeyde bulunurken, Evre-IIa ve Evre-IV de en yüksek düzeyde saptandı. Diğer yandan tanı anında bakılan en düşük eGFR Evre-IIb de mevcuttu.

Ortalama 4 yıllık izlem sonunda, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, BUN, ESH, CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı, hemoglobin, hematokrit, MPV ve kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Evre-IIa ve IV deki hastaların ortalama eGFR değerlerinin tedaviye rağmen düştüğü görüldü. Tüm hastaların proteinüri ve hematürilerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptandı ($p<0,05$).

İzlem sonunda, hastaların %75,8'inde normal idrar bulguları, %18,2'sinde hafif proteinüri ve %3'ünde hafif proteinüri ve mikroskopik hematüri mevcuttu. Histopatolojik evresi Evre IV olan yalnızca 1 hasta nefrotik düzeyde proteinüriye sahipti.

SONUÇLAR: İzlem sonunda hiçbir hastamızda $eGFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ saptanmadı. Evre II'deki hastaların proteinüri ve hematürisi kaybolmasına rağmen ortalama $eGFR$ değerinin $60-89 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ arasında olması HSP nefritinin prognozunu belirleyen proteinüri haricinde ek faktörlerin olduğunu düşündürmüştür. Son yıllarda IgA nefropatisi için kullanılan Oxford evrelemesi HSP nefritinin prognozunu ortaya koymada daha etkili olabilir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Henoch Schönlein Purpurası, HSP nefriti, prognoz

ABSTRACT

AIM: Henoch Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) is the most common systemic vasculitis in children. Renal involvement is responsible for morbidity and chronic complications in HSP patients. Treatment of HSP nephritis is not still a matter of consensus. Histopathological findings are important prognostic factors in patients with HSP nephritis. The treatment schemes of the disease are mostly focused on histopathological findings. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory characteristics of patients with HSP nephritis and to evaluate their response to treatment.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective study, patients aged between 3 and 18 years who were diagnosed as HSP nephritis between January 1, 2010 and December 31, 2017 and underwent kidney biopsy were evaluated. Anamnesis, complete urinalysis, 24-hour urine protein, serum albumin, BUN, creatinine, eGFR, CRP, ESR, complete blood count, c3, c4, ANA, Antids-DNA, IgA, IgM, IgG information were analyzed using 'SPSS for Windows 22'.

Patients who did not undergo renal biopsy and who did not meet the follow-up requirement of at least 6 months were excluded from study.

RESULTS: All patients (100%) had proteinuria at the time of diagnosis of HSP nephritis. Isolated proteinuria was present in 33.3% of the patients, proteinuria and hematuria in 63.6% and nephrotic syndrome in 3% of the patients at diagnosis. Acute renal failure was present in 12.1% of the patients, one of them had histopathological stage Subclass-Ia with nephrotic range proteinuria. The mean 24-hour urine protein level at the time of diagnosis was found to be the lowest in Subclass-I and the highest in Subclass-IIa and Subclass-IV. On the other hand the lowest eGFR at the time of diagnosis was found in Subclass-IIb.

At the end of a 4-year follow-up period, white blood cell count, BUN, ESR, CRP, platelet count decreased; hemoglobin, hematocrit, MPV and creatinine values increased significantly ($p<0,05$). The mean eGFR of the patients in Subclass-IIa and IV decreased despite treatment which was not statistically significant. In addition a significant decrease in proteinuria and hematuria was found in all patients ($p<0,05$).

After the follow up period, 75.8% of patients had normal urine findings, 18.2% had mild proteinuria and 3% had mild proteinuria with microscobic hematuria. Only one patient which was in subclass IV histopathology has nephrotic range proteinuria at he end.

CONCLUSION: At the end of follow-up period, none of our patients had eGFR <60 ml/min/1.73m². Although the proteinuria and hematuria of the patients with subclass- II were with in the normal range, the mean eGFR value was between 60-89 ml / min / 1.73m² which suggests additional factors other than proteinuria were responsible in determining the prognosis of HSP nephritis. May be Oxford classification used for IgA nephropathy is more effective in demonstrating the prognosis of HSP nephritis. Further investigations are needed.

KEYWORDS: Henoch Schönlein Purpura, HSP nephritis, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

HSP çocuklarda en yaygın görülen vaskülitir.(1) HSP tanısı %90 oranında çocukluk çağında konur. Genelde 3-15 yaş arasında tanı alır 4-6 yaş arasında pik yapar.(2) Küçük damarlarda IgA depolanması ile karakterizedir. (3) HSP hastalığının ACR tanı kriterleri 2005 yılında; koagülopati ve trombositopeni olmaksızın gelişen palpabl purpuraya eşlik eden karın ağrısı, artrit veya artralji, renal tutulum, lökositoklastik vaskülit veya IgA depolanması içeren proliferatif glomerülonefrit olarak belirlenmiştir(3,4). Genellikle kendi kendini sınırlar selim seyirlidir.

HSP tanısı alan hastalarda böbrek tutulumu %20-54 oranları arasında değişmektedir (5,6). Böbrek tutulum semptom ve bulguları döküntü ile eş zamanlı ortaya çıkabileceği gibi günler haftalar aylar içinde de ortaya çıkabilir. (3) Mikroskopik hematüriden progresif glomerulonefrite kadar değişen kliniklerde prezente olabilir. HSP tanı yaşı ilerledikçe progresif böbrek tutulumu riski arttığı bildirilmiştir (2).Böbrek tutulumu HSP'li hastalardaki morbiditenin ve kronik dönemde gelişen komplikasyonların majör sebeplerinden biridir. Son dönem böbrek yetmezliği HSP nefriti tanısı alan hastaların %1-17'sinde görülebilir (7).

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında merkezimizde HSP nefriti tanısı almış ve biyopsi yapılmış hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi şemaları incelenerek hastalığın prognozunun ve hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçesi

Henoch-schönlein purpura (HSP) ilk olarak 1801 yılında Heberden tarafından tanımlanmıştır. 1837 yılında purpura ve artrit ilişkisini tanımlayan Schönlein olmuştur. 1874 yılında gastrointestinal sistem tutulumunun eşlik edebildiğini, 1899 yılında böbrek tutulumunun eşlik edebildiğini tanımlayan ise Henoch olmuştur(2).

Henoch-Schönlein purpurası daha önce “Anafilaktoid purpura”, “Alerjik purpura”, “Romatoit purpura”, “Alerjik vaskülit”, “Lökositoklastik vaskülit” ve “Peliosis romatika” olarak da adlandırılmıştır(7). Son olarak 2010 yılında IgA (immünglobulin A) vaskülit olarak adlandırılmıştır(5).

2.2. Epidemiyoloji

HSP primer olarak 3-15 yaş arasında görülen bir çocukluk çağı hastalığıdır (8). 1 yılda 100.000 de 10-20 çocukta görülür. Ortalama görülme yaşı 6 olup, hastaların %90'ı 10 yaş altındadır. (9) Erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Erkek/kız görülme oranı kaynaklara göre 1.1/1 ve 1.8/1 oranları arasında değişmektedir. Siyah ırkta, Asya ırkına ve beyaz ırka göre daha az sıklıkla görülmektedir (10,11). Sıklıkla sonbahar, kış ve ilkbahar mevsimlerinde görülür. Mevsimsel bu farklılık enfeksiyonlarla ilişkili olarak değerlendirilmektedir.(12)

2.3. Etyoloji

IgA vaskülit olarak da adlandırılan HSP, küçük damarlarda immün mediatör aracılı IgA depolanması ile giden bir vaskülitir. Altta yatan sebep tam olarak bilinmemektedir. (13)

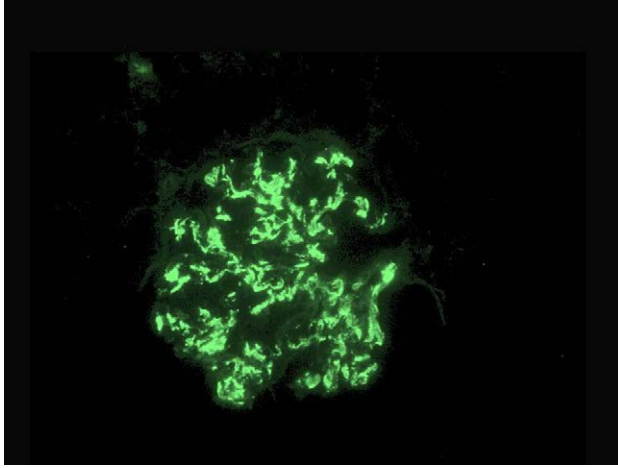
Ortaya çıkmasında tetikleyici olarak çok çeşitli enfeksiyonlar, kimyasallar suçlansa da; immünolojik durum, genetik ve çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğu görülmektedir. (14)

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) özellikle grup a streptokok enfeksiyonları, aşılar, ilaçlar, parazit enfeksiyonları, yiyecekler, allerjenler, böcek sokmaları olayı başlatan tetikleyici olarak düşünülmektedir.(15)

2.4. Patogenez

HSP'nin patogenezi halen tam bilinmemektedir. Histopatolojik bulgulara ağırlıklı olarak IgA birikimi olması nedeni ile IgA ile ilgili bir bozukluk sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Hastaların çoğunluğunda serumda yüksek IgA düzeyleri saptanmıştır. HSP'li hastalarda dolaşımda IgA'nın subtipi olan IgA1'den oluşan küçük immün kompleksler mevcutken, böbrek tutulumu olan hastalarda IgA1-IgG (immünglobulin G) içerikli büyük moleküler immün kompleksler saptanmıştır(2).

Karakteristik bulgu etkilenen organların küçük damarlarında primer olarak postkapiller venüllerinde, IgA immün kompleks birikimi görülmesidir. İmmünfloresan çalışmalarda etkilenen damarların duvarlarında IgA, c3(kompleman3) ve fibrin birikimi gözlenir(2). **(Resim.1)**



(Resim 1.) Böbrekte etkilenen glomerulün mezengiyumunda IgA depolanması

2.5. Tanısal Kriterler

HSP için 1990'da Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından oluşturulan kriterler aşağıdaki gibidir;

- Palpabl purpura
- Başlangıçtaki yaş ≤ 20 yıl
- Akut karın ağrısı
- Küçük arteriyollerin ve/veya venüllerin duvarlarında granülosit gösteren

biyopsi

ACR kriterleri ile tanı konulabilmesi için dört kriterden ikisinin olması gerekmektedir (16).

En son 2010 yılında ACR ve “European League against Rheumatism (EULAR)” ve “Paediatric Rheumatology European Society(PRES)” tarafından yayınlanmıştır. Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir;

- **Zorunlu kriter:** Trombositopenin ve koagülopati olmaksızın gelişen purpura veya peteşi
- Aşağıdakilerden en az birisinin olması
 - **Karın ağrısı:** akut başlangıçlı, yaygın
 - **Artrit/artralji:** Akut başlangıçlı
 - **Böbrek tutulumu:** Proteinüri ve/veya hematüri
 - **Histopatoloji:** Ağırlıklı olarak IgA depolanması ile seyreden tipik lökositoklastik vaskülit veya proliferatif glomerulonefrit görülmesidir. (3,4,17)

2.6. Klinik Bulgular

HSP birden çok sistemi tutabilen sistemik bir hastalıktır. Cilt, eklem, gastrointestinal (GİS) sistem, ürogenital sistem, solunum sistemi ve santral sinir sistemi tutabilir.

2.6.1. Deri Bulguları

HSP döküntüsü karakteristik olarak simetrik olarak alt ekstremitelerin ekstensör yüzlerinden başlayıp kalçalara yayılır. Bası yerlerinde artış görülebilir. Üst ekstremitelere ve yüze nadir olarak yayılabilir. Tipik olarak ciltten hafif kabarık basmakla solmayan peteşi veya purpura şeklindedir (Resim-2). Daha nadir olarak eritematöz makül, ürtikeryal papül ve büllöz olarak görülebilir. (13)



Resim-2. HSP’de görülen tipik döküntü

2.6.2. Eklem Bulguları

Eklem tutulumu hastaların yaklaşık %82 sinde görülür. Döküntüden sonra en sık görülen 2. Bulgudur. Ayak bileği ve diz eklemi en sık tutulan eklemlerdir. Genellikle oligoartikülerdir, deformite bırakmaz.(14,15)

2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Hastaların %50-60'ında GİS tutulumu bildirilmiştir. Özellikle yemeklerden sonra artan yaygın karın ağrısı görülür. Tutulumun şiddetine bağlı olarak melena, hematemez, hematokezya görülebilir. (13) Nadir olarak bağırsak perforasyonu, intusepsiyon, bağırsak enfarktı görülebilir. Akut batın tablosunu taklit edebilir. Bağırsak tutulumu dışında pankreatit, safra kesesi hidropsu ve protein kaybettirici enteropati de nadiren görülebilir (15,19)

2.6.4. Ürogenital Sistem Tutulumu

Bu kısımda renal tutulundan bahsedilmeyecektir, renal tutulum ek bir başlık altında ele alınacaktır. Başlıca böbrek tutulumu dışındaki genitoüriner tutulumlar akut skrotum, üretrit, mesane duvarı içine kanama, üreterit, kanamalı spermatik kord, priapizm, spermatik ven trombozu ve epididimoorşittir.(20)

2.6.5. Diğer Organ Tutulumları

Sinir sistemi tutulumu olan hastalarda baş ağrısı, bilinç durumunda ve davranışlarda değişiklikler, konvülziyon, afazi, ataksi, korea, kortikal körlük, hemiparezi, kuadriparezi; periferik sinir sistemi tutulumunu gösteren mononöropatiler (fasiyal, femoral, peroneal, ulnar), poliradikülönöropatiler görülebildiği bildirilmiştir.(21)

Akciğer tutulumu HSP tanılı hastalarda görülebilen sistem tutulumlarından biridir. Genellikle asemptomatiktir. Pulmoner hemoraji nadir olarak görülen mortal bir durumdur. (22)

Göz tutulumu ve kalp tutulumu da bildirilmiştir. (23)

2.6.6. Renal Tutulum

2.6.6.1. İnsidans

HSP tanısı alan hastalarda böbrek tutulumu %20-54 oranları arasında değişmektedir (5,6). Mikroskopik hematüriden progresif glomerulonefrite kadar değişen kliniklerde prezente olabilir. Çoğunlukla ilk HSP tanısı aldıktan sonrasındaki ilk 4-6 hafta içinde böbrek tutulumu saptandığı bilinse de, 3 ay- 3yıl arasında da tutulumun saptanabileceği bildirilmiştir (24,25). Böbrek tutulumu HSP tanılı hastalardaki morbiditenin ve kronik dönemde gelişen komplikasyonların majör sebeplerinden biridir. Son dönem böbrek yetmezliği HSP nefriti tanısı alan hastaların %1-17'sinde görülebilir (7,24).

2.6.6.2. Patogenez

HSP dokularda IgA immün kompleks birikimi ile giden sistemik bir hastalıktır. İnsanda IgA, serumda ve mukozal immünitinin fonksiyonlarında önemli bir rol oynayan mukozal sekresyonlarda bulunmaktadır. Temelde IgA'nın IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Renal tutulumu olan HSP hastalarının renal histopatolojisi, IgA nefropatisi tanısı ile takipli hastaların renal histopatolojisi benzer bulgulara sahiptir. Ayrıca kanda dolaşan galaktose-deficient IgA1 düzeylerinin her iki hastalıkta yüksek düzeylerde bulunması bu iki hastalığın benzer patofizyolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir (26). Adenovirüs enfeksiyonu sonrası ikiz kardeşlerin birinde IgA nefropatisi, birisinde ise HSP görülmesi bu kanıyı destekleyen vakalardır (27). IgA birikimi hem HSP hem de IgA nefropatisinde öne çıkar, fakat böbrek hasarına mezangial hücre antijenlerine karşı gelişen IgG tipindeki otoantikorların aracılık edebildiği bildirilmiştir (28,29). Endotelyal hücrelere karşı üretilen IgA1 antikorlarının IgA Fc reseptör FcαRI (CD89) ile nötrofilleri aktive edebildiği, nötrofil migrasyonunu ve aktivasyonunu tetiklediği ve sonuçta IgA Vaskülitinde doku hasarına neden olabileceği öne sürülmüştür (30). Renal tutulumun ağırlığı ve dolaşımdaki antikor titrelerinin seyri kabaca paraleldir ve bu otoantikorların böbrek tutulumu olmayan HSP hastalarında mevcut olmadığı bildirilmiştir (29).

2.6.6.3. Histopatoloji

2.6.6.3.1. Işık Mikroskopi Bulguları

HSP hastalığında glomerullerde görülen primer renal lezyon proliferatif glomerülonefrittir. Hem endotelyal hem mezankimal hücrelerde proliferasyon görülür. Glomerülleri polimorfonükleer hücreler infiltre eder. Tutulum fokal ve segmental özellik gösterir, diffüz tutulum nadirdir . En sık görülen lezyon ise hafif, fokal segmental mezangial proliferasyondur. Kresent oluşumu nadir olarak görülebilir (16,31).

Hastaların %15-20'sinde interstisyumda, lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan yama tarzında PMNL infiltrasyonu görülür. Tüm biyopsilerin yaklaşık %10'unda tübül dejenerasyonu görülür (32,33). Bazı hastaların damar yapılarında medial hipertrofi, intimal fibrotik kalınlaşma, hyalen değişiklikler, fibrinoid materyal ve nekrotizan vaskülit görülmektedir (34).

2.6.6.3.2. Elektron Mikroskopi Bulguları

Temel değişiklikler mezanjiyumda görülür. Mezanjiyumda fokal proliferasyon alanları, matriks artışı ve elektron “dense” depozitler görülebilir. İmmünelektron mikroskopide bu depozitlerin IgA içerdiği saptanmıştır(35)

2.6.6.3.3. İmmünflorasan Mikroskopi Bulguları

İmmünflorasan incelemede en dikkat çekici bulgu granüler tarzda dominant IgA depozitlerinin varlığıdır. Daha az oranda IgG ve İmmünglobulin M (IgM) depolanması görülebilir. Bu depozitler genelde mezanjiyal yerleşimlidir ancak bazı biyopsilerde segmental paramezanjiyal kapiller depozitlerin de olduğu bildirilmiştir.(36)

2.6.6.4. Sınıflandırma

2.6.6.4.1. Klinik Sınıflandırma

HSP tanılı hastalar mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri, persistan hafif proteinüri(> 20 mg/m²/saat +/- hematüri,), nefritik sendrom (hematüri, GFR’de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem), nefrotik sendrom (>40 mg/m²/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem), mikst nefritik / nefrotik sendrom klinikleri ile başvurabilir (35).

Kawasaki ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan klinik sınıflandırma aşağıdaki gibidir.

- Evre A: Fizik muayene, idrar analizi ve böbrek fonksiyonları normal
- Evre B: Protein atılımı <20 mg/m² /saat veya mikroskopik hematüri
- Evre C: Persistan nefropati ile >20mg/m²/saat protein atılımı veya hipertansiyon ve kreatinin klirensi (CrCl) >60 ml/dk/1,73 m²
- Evre D: CrCl <60 ml/dk/1,73 m² veya dializ veya transplant yapılmış (37).

Bu sınıflandırmaya göre A ve B hafif form, C ve D ağır form HSP nefriti olarak ayrılmıştır.

2.6.6.4.2. Histopatolojik Sınıflandırma

HSP nefriti ile takipli hastalarda histopatolojik sınıflandırma yapmak için öncelikle böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Böbrek biyopsi endikasyonları Kawasaki (37) ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan derlemede;

1. İlk başvuruda akut böbrek hasarlanması veya nefrotik sendrom varlığı,
2. Böbrek fonksiyonları normalken 4 hafta devam eden nefrotik sendrom,
3. Nefrotik sınırdaki proteinürinin 4 hafta devam etmesi
4. 3 aydan fazla devam eden proteinüri
5. >20 mg/m²/saat proteinüri+hematüri
6. <20 mg/m²/saat+tekrarlayan makroskopik hematüri olarak belirlenmiştir.

Işık mikroskopi bulgularına göre sınıflandırma daha önceden aşağıdaki şekilde **“International Study of Kidney Disease in Childhood” (ISKDC)(2007)** tarafından oluşturulmuştur (34).

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

2.6.6.4.3. Oxford Sınıflandırması

İmmünglobulinA nefropatisinin prognozunu belirlemek için oluşturulmuş bir histopatolojik sınıflandırmadır. 2009 yılında “Working Group of the International IgA Nephropathy Network” ve “Renal Pathology Society” tarafından yayınlanan yazıda İgA nefropatisi için Oxford sınıflaması önerilmiştir. HSP nefriti ile IgA nefropatisini histopatolojik olarak ayırmak mümkün olmadığından bu sınıflandırma son dönemde HSP nefriti için de kullanılmaktadır. (38). (Tablo-1)

Tablo-1: Oxford Sınıflaması

Değişken	Tanım	Skor
Mezanjiyal hipersellülarite (her bir mezangial alanda bulunan hücre sayısı)	<4 mezanjiyal hücre=0(normal) 4-5 mezanjiyal hücre=1 (hafif) 6-7 mezanjiyal hücre=2(orta) >8 mezanjiyal hücre=3(şiddetli) (tüm glomerüllerin skorunun ortalaması alınır)	M0≤0.5 M1>0.5
Segmental glomerüloskleroz	Skleroza dahil olan tüm glomerül parçası	S0=yok S1=var
Endokapiller hipersellülarite	Lümeninde daralmaya yol açan, glomerüler kapillerde hücre sayısında artışa bağlı hipersellülarite	E0=yok E1=var
Tübüler atrofi/ İnterstisyel fibrozis	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis (hangisi daha geniş bir yer tutuyorsa) olan kortikal alan yüzdesi	T0=%0-25 T1=%26-50 T2=>%50

2.7. Tedavi

HSP genellikle kendi kendini sınırlayan ve destek dışında özel tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Yumuşak diyet, yeterli hidrasyon ve vital bulguların izlenmesi destek tedavi için yeterlidir (39,40).

Oral alımı iyi olmayan, GİS tutulum bulgusu olan, testis tutulumu olan, bilinç durumunda değişiklik olan, ağır eklem tutulumu olan, böbrek yetmezliği olan, hipertansiyonu olan hastalar hastaneye yatırılarak yakın izlenmelidir (41).

GİS tutulumu ve testis tutulumu olan hastalarda cerrahi komplikasyon gelişimi açısından dikkat edilmelidir. (17,42)

2.7.1. HSP Nefriti tedavisi

Hastalığın seyri boyunca hastaların %20-54 böbrek tutulumu gelişir (20,21). Böbrek tutulumunun en sık idrar bulgusu mikroskopik hematüri olmakla birlikte, böbrek tutulum derecesine bağlı olarak proteinüri de görülebilir. Proteinüri miktarı eser düzeyden nefrotik düzeye kadar uzanabilir (2).Hastaların %90'ında akut

başlangıçtan sonraki 8 hafta içinde, %97'sinde ise ilk 6 ayda böbrek tutulumu görülür (43). Hastaların %1-17'si son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir(7,23).

HSP nefriti gelişimi açısından risk faktörleri:

- hastalığın geç yaşta başlaması(>10yaş) ,
- persistan döküntü(>1 ay)
- proteinüri varlığı (>20 mg/m²/saat)
- HSP'nin tekrar etmesi ve ciddi karın ağrısı olmasıdır (44).

HSP Nefriti tanısı alan hastaların tedavi şemaları üzerinde halen uzlaşısı sağlanamamıştır. Klinik özelliklerden yola çıkarak böbrek tutulumunun şiddetinin belirlenmesi ve buna uygun olan tedavinin seçilmesi klinisyenler için zorluğunu korumaktadır.

Bir çalışmada nefritik ve/veya nefrotik sendrom kliniği ile tanı alan hastalar; izole hematüri ile tanı alan hastalarla karşılaştırıldığında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme relatif riski 11,9/1 olarak saptanmıştır(45). Buradan yola çıkarak HSP Nefriti tanısı alan hastalara uygulanacak tedaviyi belirlemede klinik özellikleri ve histopatolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

İzole hematüri ile takip edilen hastaların genellikle prognozu iyidir. Ancak hafif proteinüri ile başvuran hastaların kötü seyirli olabileceği de bildirildiğinden böbrek tutulumu olan hastalar yakından izlenmelidir (46). Hafif form HSP nefriti hastalarında çoğunlukla tedaviye gerek yoktur (47).

Kawasaki (48) tarafından yayınlanan derlemede ISKDC evrelemesine göre protokoller Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Kawasaki Tarafından Belirlenen HSP Nefriti Tedavi Protokolleri

	Tedavi
Evre - I/II	Antiplatelet tedavi(A)
Evre - IIIa	A+Oral steroid+antikoagülan tedavi(B)
Evre - IIIb	B+IV MPZ+ pulse ürokinaz (C)
Evre - IVa/IVb	C+siklofosfamid (D)
Evre - Va/Vb	D
Evre - VI	D
Hızlı ilerleyen HSP nefriti	D+plazmaferez
Evre IIIa+nefritik sendrom	C

Yapılan birçok derlemede; The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda proteinüri >0,5 gr/gün olduğunda patolojik bulgusu >%50 kresent olmadıkça böbrek fonksiyonlarında ve/veya nefrotik sendrom gelişmedikçe tedaviye ACEİ/ARB (anjiyotensinojen reseptör blokör) ile başlanıp 3-6 ay devam edilmesi önerilmektedir (49,50). ACE inhibitörü (enalapril 10 mg/gün) ile balık yağı kombinasyonunun bazı hastalarda protein atılımını azalttığı bildirilmiştir (51).

Akut HSP nefritinde, steroidler yüksek doz intravenöz (1gr/1.73 m²) kullanımını takiben uzun süreli oral prednizon (2 mg/kg/gün) olarak kullanılabileceği gibi, tek başına oral prednizolon olarak kullanılmaktadır (52).

Metilprednizolonun (MPZ) yüksek doz intravenöz (IV) kullanımı ağır HSP nefriti vakalarında etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ağır nefrotik sendromlu kresentrik glomerüler patolojisi olan hastalarda 3 gün yüksek doz IV MPZ (1 gr/1,73 m²), oral prednizonun 3,5 ay kullanımı ve oral siklofosfamid (2mg/kg/gün) kombinasyonunun da etkili olduğu bildirilmiştir (52).

On altı hasta ile yapılan bir çalışmada üç günlük IV pulse MPZ takiben başlanan oral prednizon (2 mg/kg/gün) ve etkili olduğu bulunmuştur (53).

HSP nefriti Evre-I ve Evre-II de olan hastaların histopatolojisinde kresent bulunmadığından yayınlarda steroid önerilmemektedir (48-50). Evre-II olan hastalarla yapılan bir çalışmada izlem sonunda hastaların %31,1'inde izlem sonunda bakılan eGFR değerleri 60-89 ml/dk/1.73 m² saptanmış olup hastaların %25'inde proteinüri devam etmiş. Evre-II hastalara da steroid tedavisi verilmesi önerilmiştir(54)

Evre-III hastalar için yayınlarda başlangıç için oral steroid önerilmekte olup yeterli yanıt alınamadığı durumda IV steroid ve immünsupresif eklenmesi önerilmiştir (55).

Evre IV ve üzerindeki hastalar için oral steroid, IV steroid ve immünsupresif tedavi kombinasyonu önerilmektedir (48,56)

2.8. Prognoz

HSP genellikle iyi seyir gösteren ve bulguları kendiliğinden iyileşen bir hastalıktır. HSP’de prognozu belirleyen esas faktörler, başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesi, GİS ve santral sinir sisteminde oluşan komplikasyonlardır. İyileşme süresi ortalama 4–6 haftadır (57). Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır GİS tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (58).

Böbrek tutulumu birçok hastada iyi seyirli olup kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (59). Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. HSP’de böbrek tutulumuna bağlı sebeplere bağlı mortalite %1-3’tür. Non-nefrotik proteinüri ve izole hematüri saptanan hastalar hafif form HSP nefriti olarak sınıflandırılır ve bu vakaların çoğu 3–6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. (48, 60, 61)

Nefrotik ve/veya nefritik sendromla başvuran hastaların %50 den fazlası kronik böbrek hastalığına ilerleyebileceği bildirilmiştir(49,62). Nefrotik/nefritik sendrom, nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²’den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir (49, 60, 61).

Hastalık başlangıcında böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır.

HSP nefritinin prognozunu belirleyen faktörlerin en önemlisi böbrek biyopsisinden elde edilen kresent oluşum yüzdesidir (3). Böbreğin histolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmı iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulguları tespit edilebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü Ve İzin

‘Böbrek biyopsisi yapılan Henoch Schönlein Purpura (HSP) nefriti tanılı hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi’ isimli çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde tek merkezli ve retrospektif olarak planlandı. SBÜ’den 27/02/2018 tarihli, 4 nolu karar; 2018-187 protokol kodlu Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu kararı ile tez onayı alındı ve yürütüldü.

3.2. Hasta Seçimi Ve Çalışmaya Alınma

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’nde 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında polikliniğe başvuran veya servise yatan 3 ile 18 yaş arasında olan hastaların tümü ICD-10 tanı kodlarına göre listelendi ve ‘N03 Kronik Nefritik Sendrom’ ve ‘M31.0 Hipersensitivite anjiit’ tanı kodlarının bulunduğu toplamda 1853 hastanın bulunduğu bir liste elde edildi. Bu liste içerisinde geriye dönük 3-18 yaş arasında HSP nefriti tanısı alan, böbrek biyopsisi yapılmış en az 6 ay izlenmiş olan ve verilerine ulaşılabilen 33 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta bilgilerinin arşivlendiği ‘SARUS Klinik Portal’ ve hasta arşiv dosyaları kullanılarak hastanın tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, hastalık öncesinde enfeksiyon geçirme öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, ek hastalıkları, boy, aldığı tedaviler kaydedildi.

3.3. Laboratuvar

Hasta bilgilerinin arşivlendiği ‘SARUS Klinik Portal’ ve hasta arşiv dosyaları kullanılarak tanı anındaki idrar bulguları, serum albümin, BUN, kreatinin, eGFR, CRP, ESH, tam kan sayımı, c3, c4, ANA, AntidsDNA, IgA, IgM, IgG değerleri, son takip idrar bulguları, tam kan sayımı, ESH, CRP, BUN, kreatinin, eGFR değerleri kaydedildi.

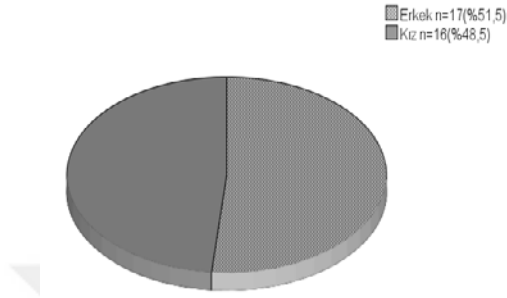
3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, 3 grup ve üzerindeki karşılaştırma analizleri için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher Ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi kullanılmıştır.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

HSP nefrit tanısı alan ve böbrek biyopsisi yapılan toplam 33 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların %51,5'i erkek (n=17), %48,5'i (n=16) kızdı. Erkek/kız oranı 1.1/1 olarak saptandı. (Şekil-1)



Şekil-1: Hastalara ait cinsiyet dağılımı

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen hastaların mevcut yaş ortalaması $14,7 \pm 4,1$ yıl; kızların yaş ortalaması $14,6 \pm 3,9$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $14,9 \pm 4,5$ yıldır. Kız ve erkek hastaların yaşları istatistiksel olarak farklı değildir. ($P=0,95$) (Tablo-3).

Hastaların HSP tanı yaşı ortalama $9,2 \pm 3,5$ yıldır. HSP tanı yaşı kızlarda ortalama $9,2 \pm 2,9$ yıl, erkeklerde $9,2 \pm 4,2$ yıl olarak bulundu. Kız ve erkek hastalarda HSP tanı yaşı istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,92$) (Tablo-3).

HSP nefriti tanı yaşı ortalama $9,5 \pm 3,7$ yıl iken kızlarda $9,7 \pm 3,1$ yıl, erkeklerde $9,3 \pm 4,2$ yıldır. Kız ve erkek hastalarda HSP nefriti tanı yaşı istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,92$) (Tablo-3).

HSP tanısı aldıktan sonra nefrit gelişene kadar geçen süre ortalama $3,4 \pm 10,0$ aydır, Erkeklerde bu süre ortalama $0,9 \pm 1,1$ ay iken, kızlarda $6,1 \pm 14,1$ aydır.

HSP nefriti gelişme süresi kız ve erkeklerde istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,11$) (Tablo-3).

Hastaların %27,3'ünde (9 hasta) ilk 1 ayda,

%63,7'sinde (21 hasta) 1-3 ayda,

%3'ünde (1 hasta) 3-6 ayda,

%6'sında (2 hasta) 6 ayın üzerinde HSP nefriti gelişmişti.

Hastalara böbrek biyopsi yapılma yaşı ortalama $9,5 \pm 3,7$ iken erkeklerde $9,3 \pm 4,2$ yıl, kızlarda $9,8 \pm 3,2$ yıldır.

Hastalar ortalama $4,1 \pm 2,9$ (min.1 yıl- mak.12) yıl izlendi. (Tablo-3).

Tablo-3: HSP nefriti tanısı alıp böbrek biyopsisi yapılmış olan hastaların özellikleri

Demografik Özellikler		Toplam	Erkek	Kız	P
	Hasta Sayısı	33	17	16	AUD
	Yaş (Yıl)*	14,7±4,1	14,9±4,5	14,6±3,9	0,958 ¹
	HSP Tanı Yaşı (Yıl)*	9,2 ±3,5	9,2±4,2	9,2±2,9	0,929 ¹
	HSP Nefriti Tanı Yaşı (Yıl)*	9,5 ±3,7	9,3±4,2	9,7±3,1	0,763 ¹
	Böbrek Biyopsi Yaşı (Yıl)*	9,5±3,7	9,3±4,2	9,8±3,2	0,736 ¹
	HSP Nefrit gelişene kadar geçen süre (Ay) *	3,4±10,0	0,9±1,1	6,1±14,1	0,110 ¹
	Ortanca (Min-Mak)	1(0-49)	1 (0-4)	1(0-49)	
	İzlem süresi (Yıl) *	4,1±2,9	4,3±3,6	4,0±2,6	0,817 ¹
	Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalığı	6	4/17	2/16	0,656 ²
AUD: veriler analize uygun değil		*Ortalama±Standart Sapma			
¹ Mann-Whitney U testi		² Fisher Ki-Kare testi			

33 hastanın 6'sında (%18,2) AAA tanısı mevcuttu (Tablo-3).(3'ünde heterozigot mutasyon, 2'sinde homozigot mutasyon saptanmış olup; 1 hastada mutasyon saptanmamıştır)

Hastaların %24,2'sinde ilk HSP atağından 7 ile 21 gün öncesinde geçirilmiş ÜSYE öyküsünün olduğu ve ÜSYE tanısı olan hastaların 2 tanesinde de penisilin türevi antibiyotik kullanımı olduğu saptanmıştır.

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların HSP tanısı aldığı dönemde: %93,9'unda döküntü, %6,1'inde karın ağrısı ilk başvuru şikâyetiydi. Sonuçta tüm hastalarda döküntü mevcuttu.

Başvuru anında hastaların %57,6'sında (n=19) eklem tutulumu da mevcuttu (Tablo-4).

İzlemde hastaların %45,4'ünde karın ağrısı, %9,1'inde şiddetli karın ağrısı, %30,3'ünde kanlı gaita/GGK (gaitada gizli kan) pozitifliği saptandı (Tablo-4).

GİS tutulumu olan hastaların 1'inde (%16,6) geçici ileoileal invajinasyon saptanmıştır (Tablo-4).

Skrotal tutulum 3 hastada (%9,1) mevcuttu (Tablo-4).

Skalp ödemi 2 hastada(%6,1) gözlemlenmiştir (Tablo-4).

Tekrarlayan döküntü 7 hastada (%21,2) mevcuttu (Tablo-4).

Tekrarlayan artriti olan 2 hastanın (%6,1),1'i erkek 1'i kız cinsiyettedir (Tablo-4).

Tablo-4: HSP Tanısı Alan Hastaların Yakınma Ve Bulguları

		Toplam	Erkek	Kız	P
Klinik Özellikler	Artrit/Artralji	17(%51,5)	9/17	8/16	0,874 ²
	Karın Ağrısı	16(48,5)	9/17	7/16	0,858 ²
	Şiddetli Karın Ağrısı	3(%9,1)	1/17	2/16	0,601 ¹
	Kanlı Gaita/GGK Pozitifliği	10(30,3)	5/17	5/16	1,000 ¹
	İnvajinasyon	1(%3)	-	1/16	AUD
	Skrotal Tutulum	3(%9,1)	3/17	-	AUD
	Scalp Ödemi	2(%6,1)	2/17	-	AUD
	Tekrarlayan Döküntü	7(%21,2)	3/17	4/16	0,688 ¹
	Tekrarlayan Artrit	2(%6,1)	1/17	1/16	1,000 ¹
*AUD: veriler analize uygun değil ¹ Fisher Ki-Kare testi ² Continuity Correction Ki-Kare testi					

4.3. Hastaların HSP Nefriti Tanısı Sırasında Elde Edilen Laboratuvar Verileri

Hastaların HSP nefriti tanısı aldığı dönemde: Ortalama hemoglobin değeri 12,3±1,4 g/dl, beyaz küre sayısı 11,8±5,3 10³/µL, trombosit sayısı 385,6±100,8 10³/µL, hematokrit değeri % 37,2±4,5, MPV (mean platelet volume) değeri 7,7±1,2 fL saptandı. Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 33,0±24,2 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 3,1±5,6 mg/dl saptanmıştır. Serum BUN (blood urea nitrogen) ortalaması 30,6±15,3 mg/dl, serum kreatinin ortalaması 0,6±0,5mg/dl olarak saptanmış olup; eGFR (estimated glomeruler filtration rate) ortalaması 108,1±39,9ml/dk/1,73 m²olarak hesaplanmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: HSP Nefrit Tanısı Alan Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Verileri

	Tedavi Öncesi
Hemoglobin (g/dl) Ortalama ±SS	12,3±1,4
Ortanca (Min-Maks)	12,4 (8,1-15,4)
Beyaz Küre (10³/µL) Ortalama ±SS	11,8±5,3
Ortanca (Min-Maks)	10,5(5,2-30,3)
Trombosit(10³/µL)Ortalama ±SS	385,6±100,8
Ortanca (Min-Maks)	396,0(166,0-591,0)
Hematokrit (%) Ortalama ±SS	37,2±4,5
Ortanca (Min-Maks)	37,7(25,4-44,7)
MPV (fL)Ortalama ±SS	7,7±1,2
Ortanca (Min-Maks)	7,5(5,9-11,6)
ESH (mm/saat) Ortalama ±SS	33,0±24,2
Ortanca (Min-Maks)	28,0(5,0-86,0)
CRP (mg/dl) Ortalama ±SS	3,1±5,6
Ortanca (Min-Maks)	1,1(0,1-26,8)
SS: Standart Sapma	

Hastaların tanı anında bakılan immunglobulin G, M, A verilerine tam olarak ulaşılamadı. ANA ve anti-dsDNA otoantikorlarında pozitiflik saptanan hastamız bulunmamaktadır. c3 ve c4 düşüklüğü de hastalarımızda saptanmamıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların böbrek bulgularına baktığımızda toplam 33 hastanın:

11'inde (%33,3) Mik. hematüri, Nefrotik düzey proteinüri (>40mg/m²/saat),

9'unda (%27,2) Nefrotik düzey proteinüri(>40mg/m²/saat)

3'ünde (%9,1)Mik. hematüri, Proteinüri(4-40 mg/m²/saat)

3'ünde(%9,1)Mak. Hematüri, Proteinüri(4-40 mg/m²/saat),

2'sinde (%6,1) Proteinüri(4-40 mg/m²/saat)

1'inde (%3,1) Nefrotiksendrom,

4'ünde (%12,1) ABY(akut böbrek yetmezliği) ile birlikte nefrotik düzeyde proteinüri ve hematüri mevcuttu (Tablo-6).

Tablo-6: HSP Nefriti Tanısı Alan Hastaların Başlangıç Dönemdeki Özellikleri

Klinik Özellikler		Toplam=33	Mik. Hematüri	Mak. Hematüri	Hematüri Yok
	Proteinüri(4-40 mg/m ² /saat)	8	3(%9,1)	3(%9,1)	2(%6,1)
	Nefrotik düzey proteinüri(>40mg/m ² /saat)	20	11(%33,3)	0	9(27,2)
	Nefrotik Sendrom	1	0	0	1(3,1)
	ABY(+nefrotik düzey proteinüri)	4	2*(%6,1)	2*(%6,1)	0
* : ABY'ne eşlik eden nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır.					

4.4. Hastaların Böbrek Biyopsi Bulguları

Böbrek biyopsi yapılan toplam 33 hastanın ISKDC sınıflamasına göre:

Evre-I olan 6 hasta (%18,2),

Evre-IIa olan 5 hasta (%15,1),

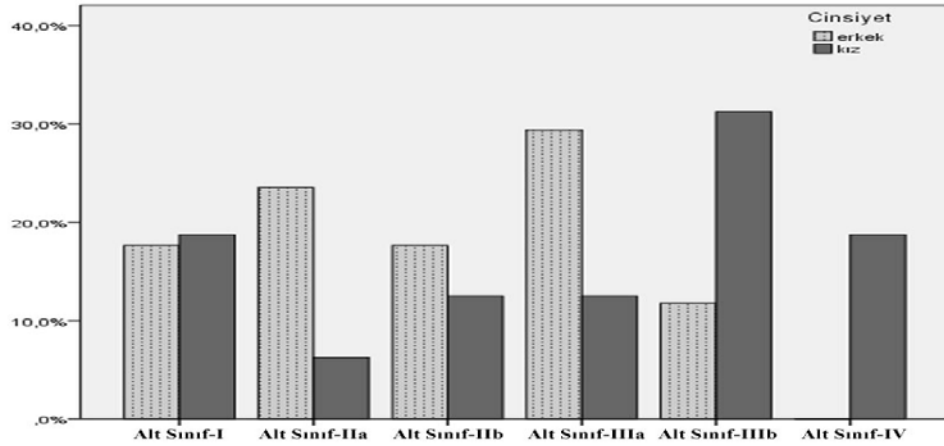
Evre-IIb olan 5 hasta (%15,1);

Evre-IIIa olan 7 hasta (%21,2)

Evre-IIIb olan 7 hasta (%21,2) ve

Evre-IV olan 3 hasta (%9,1) mevcuttu. (Şekil-2)

Hastaların patolojik evrelerinin cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.



Şekil-2: Cinsiyetlere Göre Patoloji Sonuçlarının % Dağılım Grafiği

4.5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Verilerinin Biyopsi Evrelerine Göre Dağılımı

HSP nefriti tanısı olan hastalarımızın tedavi öncesindeki klinik ve laboratuvar verileri histopatolojik evrelere göre değerlendirilmiştir (Tablo-7).

Evrelere göre hasta sayısı dağılımı dengeliydi ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. ($p=0,962$) (Tablo-7).

Tedavi öncesi **ortalama BUN** değeri Evre-IIIa ve IV de daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,931$) (Tablo-7)

Tedavi öncesi **serum kreatinin** değeri Evre-IIb ve IIIa daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,482$) (Tablo-7)

Evre-IIa ve IV de **eGFR** (sırasıyla $134,8 \pm 56,8$, $136,0 \pm 36,1$ ml/dk/1,73m²) diğer alt sınıflara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak farklı değildi. (Tablo-7)

Sonuç olarak en düşük ortalama proteinüri ($54,0 \pm 33,7$) Evre-I de bulunurken, en düşük ortalama eGFR ($84,8 \pm 31,5$) Evre-IIb de bulunmaktaydı (Tablo-7).

Hemen hemen her evrede (evre I,IIb,IIIa,IIIb) böbrek yetmezliği mevcuttu (Tablo-7)

Tablo-7: Hastaların Tedavi Öncesi Verilerinin Histopatolojik Evrelere Göre Değerlendirilmesi

Evre	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV	P ¹
Sayı, n(%)	6(18,1)	5(15,2)	5(15,2)	7(21,2)	7(21,2)	3(9,1)	AUD
Mevcut Yaş, yıl Ortalama ±SS	15,3±3	14,2±5,5	15,5±5,4	14,5±2,4	14,6±5,8	13,7±3,4	0,962
BUN (mg/dl) Ortalama ±SS	28,0±8,5	29,6±9,9	28,4±14,3	35,0±27,8	28,6±11,6	35,3±8,5	0,931
Kreatinin (mg/dl) Ortalama ±SS	0,6±0,3	0,5±0,2	0,7±0,4	0,8±0,9	0,6±0,2	0,4±0,1	0,482
eGFR(ml/dk/1.73m ²) Ortalama ±SS	99,5±22,5	134,8±56,8	84,8±31,5	107,5±50,1	97,0±26,1	136,0±36,1	0,372
24 Saatlik İdrar Protein (mg/m ² /saat) Ortalama ±SS	54,0±33,7	126,0±39,0	112,5±89,3	69,4±63,2	73,3±57,4	125,3±4,5	0,098
¹ Kruskall Wallis Testi, AUD: veriler analize uygun değil. Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır. SS:Standart Sapma							

Tedavi öncesi ortalama **proteinüri** miktarı Evre-IIa ve IV de (sırasıyla 126,0±39,0, 125,3±4,5 mg /m²/saat) daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,098) (Tablo-8)

Tedavi öncesi Evre-I ile Evre-IIa arasında proteinüri miktarı açısından istatistiksel olarak farklılık mevcuttu. Yine Evre-I ile Evre-IV arasında da proteinüri açısından istatistiksel açıdan belirgin farklılık mevcuttu. Evre-I de, Evre-IIa ve IV’e göre daha düşük proteinüri vardı (Tablo-8).

Tablo-8: Hastaların Tedavi Öncesi Proteinüri Miktarlarının Histopatolojik Evrelere Göre karşılaştırılması

	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
Sayı, n(%)	6(18,2)	5(15,2)	5(15,2)	7(21,2)	7(21,2)	3(9,1)
24 saatlik idrarda protein*	54,0±33,7	126,0±39,0	112,5±89,3	69,4±63,2	73,3±57,4	125,3±4,5
P değeri ¹	IαIIa=0,018 IαIIb=0,201 IαIIIa=0,886 IαIIIb=0,66 IαIV=0,020					
¹ Mann-Whitney u testi	*Ortalama ±Standart Sapma					

33 hastanın hepsinde proteinüri mevcuttu.

11 hastada(%33,3) izole proteinüri varken;

21 hastada(%63,6) proteinüri ve hematüri birlikteliği mevcuttu (Tablo-9).

1 hastada nefrotik sendrom mevcuttu (Tablo-9).

Hastaların %45,5'indenefrotik düzey proteinüri ve hematüri birlikteliği vardı (Tablo-9).

Hiçbir hastada hipertansiyon (HT) saptanmamıştı.

Patoloji Evre-I'de olan 2 hastada nefrotik düzey proteinüri mevcutken,1 hastada ABY ve nefrotik proteinüri vardı (Tablo-9).

Tablo-9: Hastaların Böbrek Bulgularının Histopatolojik Evrelere Göre Dağılımı

	Toplam	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
Sayı, n(%)	33	6 (18,2)	5 (15,2)	5 (15,2)	7 (21,2)	7 (21,2)	3 (9,1)
Proteinüri (4-40 mg/m ² /saat)	2	1	0	0	0	1	0
Proteinüri (4-40 mg/m ² /saat)+Hematüri	6	2	0	0	2	2	0
NefrotikProteinüri (>40 mg/m ² /saat)	9	2	2	1	0	2	2
NefrotikProteinüri + Hematüri	11	0	3	2	4	1	1
Nefrotik Sendrom	1	0	0	1	0	0	0
NefrotikProteinüri + Hematüri+ABY	4	1	0	1	1	1	0

4.6. Hastalarda Uygulanan Tedavi

Hastalara klinik ve laboratuvar verilerine göre kombine basamaklı tedavi uygulanmıştır. Hastalarımıza aşağıdaki tedavi protokolü uygulanmıştır.

1. Basamak tedavi (A): ACE inhibitörü (Enalapril 5-15mg/gün)+antiplatelet (Dipiridamol) ve/veya antikoagülan (asetilsalisilik asit)

2. Basamakta(B): A+ Oral Steroid

3. Basamakta(C): B+ IV (Intravenöz) MPZ (metilprednizolon)

4. Basamakta(D):C+ immüsupresif tedavi

1.Basamak tedavi nefrotik düzey proteinürisi olmayan, böbrek yetmezliği olmayan çoğunlukla Evre-I ve II hastalarına uygulanmıştır.

Steroid tedavisi, proteinürisi yüksek olan ve/veya böbrek yetmezliği olan ve/veya yüksek evredeki hastalara uygulanmıştır. Steroid tedavisi oral veya yüksek doz IV olarak uygulanmıştır. Oral steroid 2mg/kg/gün max 60mg başlanarak zamanla 6ay-1 yıl içinde kesilmiştir; yüksek doz IV steroid MPZ olarak mak. 1 gr (1gr/m²) 3-6 dozda uygulanmıştır.

Steroid tedavisine yanıt alınmayan veya hızlı ilerleyen glomerulonefritli olan hastalara immünosupresif olarak siklofosfamid (IV ayda bir 8-10mg/kg/gün aylık 3-4 doz- total doz ≤150mg/kg) uygulanmıştır.

Hiçbir hastaya MMF, siklosporin, rituximab kullanılmamıştır.

4 hastamıza (%12,1) 1. Basamak tedavi, 17 hastamıza 2. Basamak tedavi, 8 hastamıza 3. Basamak tedavi, 4 hastamıza 4. Basamak tedavi uygulanmıştır (Tablo-10).

Tablo-10: Histopatolojik Sınıflamaya Göre HSP Nefriti Tedavileri

n(%)	Toplam (n=33)	I (n=6)	IIa (n=5)	IIb (n=5)	IIIa (n=7)	IIIb (n=7)	IV (n=3)
1.Basamak Tedavi	4(12,1)	2(33,3)	1(20,0)	1(20,0)	0	0	0
2.Basamak Tedavi	17(51,5)	4(66,7)	0	3(60,0)	5(71,4)	3(42,9)	2(66,7)
3.Basamak Tedavi	8(24,3)	0	3(60,0)	1(20,0)	1(14,3)	3(42,9)	0
4.Basamak Tedavi	4(12,1)	0	1(20,0)	0	1(14,3)	1(14,3)	1(33,3)
*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır.							

a. Hastaların İzlem Sonu Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ortalama 4,1±2,9 yıllık izlem sonunda yapılan değerlendirmesinde: Ortalama hemoglobin değeri 13,3 ±1,6 g/dl, beyaz küre sayısı 7,6±1,8 10³/µL, trombosit sayısı 319,3 ±82,910³/µL, hematokrit değeri % 39,4 ±4,7, MPV değeri 8,1±0,8fL saptandı. ESH ortalama 13,0±19,7mm/saat, CRP ortalama1,1±3,0 mg/dl saptandı. Serum BUN ortalaması 24,0±6,2 mg/dl, serum kreatinin ortalaması 0,7±0,2 mg/dl saptanmış olup eGFR ortalaması 92,6±12,2 ml/dk/1.73m²olarak hesaplanmıştır.

24 saatlik idrar protein ortalaması ise 5,6±11,3 mg/m²/saat olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması Tablo-11’de görülmektedir.

Tablo-11: Tedavi Öncesi ve İzlem Sonu Laboratuvar Verilerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	İzlem Sonu	P ¹
Hemoglobin(g/dl) n=33(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	12,3±1,4	13,3 ±1,6	0,001
Beyaz Küre(10³/µL) n=33(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	11,8±5,3	7,6±1,8	<0,001
Trombosit(10³/µL)n=33 (%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	385,6±100,8	319,3 ±82,9	0,012
Hematokrit(%) n=33(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	37,2±4,5	39,4 ±4,7	0,023
Mpv(fL)n=33(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	7,7±1,2	8,1±0,8	0,014
ESH(mm/saat) n=31(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	33,0±24,2	13,0±19,7	<0,001
Crp(mg/dl) n=32(%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	3,1±5,6	1,1±3,0	0,009
Kreatinin(mg/dl) n=33 (%)*			
Ortalama ±Standart Sapma	0,6±0,5	0,7±0,2	0,013
BUN(mg/dl)			
Ortalama ±Standart Sapma	30,6±15,3	24,0±6,2	0,023
24 saatlik proteinüri (mg/m²/h)			
Ortalama ±Standart Sapma	86,8±57,9	5,6±11,3	<0,001
eGFR (ml/dk/1.73m²)			
Ortalama ±Standart Sapma	108,1±39,9	92,6±12,2	0,212
*:Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır. ¹ Wilcoxon Testi			

Hastaların izlem sonu ortalama hemoglobin, hematokrit ve MPV değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme saptandı (**p<0,05**) (Tablo-11).

İzlem sonu ortalama beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH ve CRP değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme saptandı (**p<0,05**)(Tablo-11).

İzlem sonu ortalama serum kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken; ortalama serum BUN ve proteinüri miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (**p<0,05**) (Tablo-11).

İzlem sonrası hesaplanan ortalama eGFR değerinde tedavi öncesine göre düşüklük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,212) (Tablo-11).

Hastaların tedavi sonrasındaki ortalama 4 yıllık izlem bitiminde böbrek laboratuvar verilerinin histopatolojik evrelere göre dağılımı Tablo-12’de verilmiştir.

Tablo-12: Hastaların İzlem Sonu Laboratuvar Verilerinin Histopatolojik Evrelere Göre Değerlendirilmesi

	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV	P ¹
Sayı, n(%)	6(18,2)	5(15,2)	5(15,2)	7(21,2)	7(21,2)	3(9,1)	AUD
BUN (mg/dl)							
Ortalama ±SS	23,5±5,1	25,4±6,8	26,0±9,3	22,4±5,3	23,3±6,6	24,3±5,9	0,991
Kreatinin (mg/dl)							
Ortalama ±SS	0,6±0,3	0,7±0,2	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,2	0,7±0,1	0,991
eGFR(ml/dk/1,73m²)							
Ortalama ±SS	92,3±9,4	<u>85,2±12,5</u>	<u>88,0±8,9</u>	98,8±15,8	98,0±12,9	91,3±7,5	0,469
24 Saatlik İdrar Protein(mg/m²/saat)							
Ortalama ±SS	3,0±1,8	2,5±1,2	<u>9,5±12,6</u>	2,9±2,0	3,5±2,2	<u>22,1±33,8</u>	0,942
Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır		AUD: Veriler analize uygun değil.					
¹ Kruskall Wallis Testi		SS: Standart Sapma					

Evre I, IIa, IIIa ve IIIb hastalarında ortalama proteinüri miktarının normal sınırlara gerilediği, **Evre-IIb**’de hafif proteinürinin devam ettiği ve **Evre-IV**’de **proteinüri** miktarının tedavi sonrası azalmakla beraber devam ettiği görülmüştür (Tablo-12).

Evre-IIa ve IIb’de ortalama eGFR’nin 60-89 ml/dk/1,73m²(sırasıyla 85,2±12,5, 88,0±8,9) aralığında olduğu görülmüştür. Diğer evrelerde de ortalama eGFR’nin 90-100 ml/dk/1,73m²aralığında seyrettiği görülmüştür (Tablo-12).

Tablo-13: Hastaların tanı anı ve izlem sonu eGFR değerlerinin evrelere göre karşılaştırılması

	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
Sayı, n(%)	6(18,2)	5(15,2)	5(15,2)	7(21,2)	7(21,2)	3(9,1)
Tanı Anı						
eGFR						
Ortalama ±Standart Sapma	99,5±22,5	134,8±56,8	84,8±31,5	107,5±50,1	97,0±26,1	136,0±36,1
İzlem Sonu						
eGFR						
Ortalama ±Standart Sapma	92,3±9,4	85,2±12,5	88,0±8,9	98,8±15,8	98,0±12,9	91,3±7,5
P Değeri	1,000	0,080	0,465	0,753	0,223	0,109
¹ Wilcoxon Testi						

Hastaların HSP nefriti tanı anında ve izlem sonunda saptanan eGFR değerlerinin histopatolojik evrelere göre karşılaştırılmasında; Evre-II de ortalama eGFR'nin $134 \pm 56,8$ ml/dk/1,73m²'den $85,2 \pm 12,5$ ml/dk/1,73m²'ye düştüğü, Evre-IV de eGFR'nin $136,0 \pm 36,1$ ml/dk/1,73m² 'den $91,3 \pm 7,5$ ml/dk/1,73m² 'ye düştüğü saptandı. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Hastaların izlem sonu değerlendirmesinde böbrek bulguları hastalarımızın dağılımına ve yayınlarla (55) uyumlu olacak şekilde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

A=Normal böbrek bulguları

B=Hafif Proteinüri (4-40 mg/m²/saat)

C=Hafif Proteinüri(4-40 mg/m²/saat)+Mik. Hematüri

D=Nefrotik düzey proteinüri (>40 mg/m²/saat)

E=KBH (eGFR<60 ml/dk/1.73 m²)

Bu sınıflamaya göre hastalarımızın bulguları **Tablo-14**'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Hastaların İzlem Sonundaki Böbrek Bulgularının Histopatolojik Evrelere Göre Değerlendirilmesi

Histopatolojik Evre	Hasta Sayısı	İzlem Süresi(yıl)	Tedavi Sonrası Klinik				
			A	B	C	D	E
Evre-I	6	1-6	5 (%83,3)	0	1 (%16,7)	0	0
Evre-IIa	5	2-9,6	4 (%80)	1 (%20)	0	0	0
Evre-IIb	5	1,3-4	4 (%80)	1 (%20)	0	0	0
Evre-IIIa	7	1,7-12	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0	0	0
Evre-IIIb	7	1,2-11	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0	0	0
Evre-IV	3	3,5-8	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0	1 (%33,3)	0
Toplam	33	1-12	25 (%75,8)	6 (%18,2)	1 (%3)	1 (%3)	0

Buna göre hastaların izlem sonundaki değerlendirmesinde: 25 hastada (%75,8) normal böbrek bulguları; 6 hastada (%18,2) hafif proteinüri, 1 hastada (%3) hafif proteinüri ve mikroskopikhematüri, 1 hastada nefrotik düzeyde proteinüri (%3, Evre IV)saptanmıştır. (Tablo-14)

5. TARTIŞMA

HSP, çocuklarda en yaygın görülen sistemik vaskülitir. Küçük damarlarda IgA depolanması ile karakterizedir. (13)

Ülkemizde Özen ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada HSP ortalama yaşı 9.36 ± 3.48 yıl, erkek/kız oranı 1,1/1 saptanmıştır. Çalışmamızda HSP tanı alma ortalama yaşı $9,2 \pm 3,5$ yıl, erkek/kız oranı 1,1/1 saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları bu ve benzeri çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

HSP tanısı alan hastalarda böbrek tutulumu %20-54 oranları arasında değişmektedir (64).Böbrek tutulumu HSP'li hastalardaki morbiditenin ve kronik dönemde gelişen komplikasyonların majör sebeplerinden biridir (2).

Lu ve arkadaşlarının(65) yaptığı bir çalışmada, HSPN ortalama tanı yaşı $9,8 \pm 3,5$ yıl, erkek/kız oranı 1,5/1 olarak saptanmıştır. Buscatti ve arkadaşlarının (66) yaptığı bir çalışmada, HSP nefriti ortalama tanı yaşı 6,6 yıl, erkek /kız oranı 1,4/1 bulunmuştur. Yine bu çalışmada HSP tanısı aldıktan sonra ilk 3 ay içinde hastaların %47 'sinin HSP nefriti tanısı aldığı saptanmıştır. Hennies ve arkadaşlarının(67) yaptığı bir çalışmada; HSP ile HSPN tanısı arasında geçen ortalama süre 15 gün (min.4-mak.33), HSPN tanısı ile böbrek biyopsi yapılana kadar geçen ortalama süre 26 gün (min.12-mak.59) saptanmıştır. Çakır ve arkadaşlarının(68) yaptığı bir çalışmada HSPN tanısını, hastaların hepsinin HSP tanısı aldıktan sonraki ilk 3 ay içinde aldığı saptanmıştır. Çalışmamızda HSPN tanı alma ortalama yaşı $9,2 \pm 3,5$ yıl (min.3,8 – mak.16), HSP tanısı sonrasında HSPN tanısı alana kadar geçen ortalama süre $3,4 \pm 10,0$ ay(min.0-mak.49), HSPN tanısı aldıktan sonra biyopsi yapılana kadar geçen ortalama süre $0,5 \pm 2,6$ ay saptanmıştır. İlk 3 ayda HSPN tanısını hastalarımızın %90,9'u almıştır. Çalışmamızın sonuçları yayınlarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ekinci ve arkadaşlarının(69) yaptığı bir çalışmada HSP tanılı hastalarda AAA tanısı %2,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda HSP Nefriti tanısı olan hastalarda AAA tanısı %18,2 saptandı. Bu farklılık hasta gruplarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmekle beraber yayınlarda HSP Nefriti ve AAA birlikteliğini ortaya koyan yayın bulunamaması nedeni ile ek yorum yapılamamaktadır.

Xu ve arkadaşlarının(70) tarafından HSP'yi tetikleyici faktörleri ortaya koymak amaçlı yapılan bir çalışmada enfeksiyon öyküsü %50,9 olarak bulunmuştur. Rigante ve arkadaşlarının(13) yaptığı çalışmada bu oran %37 olarak bulunmuştur . Çalışmamızda bu oran %24 bulundu. Yayınlarla oranlara daha düşük bulunmasının sebebi, hasta verilerinin kayıt sisteminde eksik bilgilerin olması olarak düşünülmüştür.

Pillebout ve arkadaşları(64) tarafından yapılan çalışmada HSPN tanısı olan hastalarda cilt tutulumu %100, eklem tutulumu %78,7, gis tutulumu %60,6 olarak saptanmıştır. Nickavar ve arkadaşlarının(71) yaptığı bir çalışmada eklem tutulumu %90,2, gis tutulumu %80 olarak saptanmıştır. Buscatti ve arkadaşlarının(66) yaptığı çalışmada skrotal tutulum %7, tekrarlayan döküntü %27, tekrarlayan artralji/artrit %5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda eklem ve gis tutulumu oranları sırasıyla %57,6 ve %45,4 saptanmış olup yayınlarla oranla daha düşük olarak bulundu. Skrotal tutulum, tekrarlayan döküntü ve tekrarlayan artrit/artralji oranları sırasıyla %9,1, %21,2 ve %6,1 olarak saptanmış olup yayınlarla benzer bulunmuştur.

HSP'de nefrit gelişimini öngörmek ve/veya HSP Nefriti'nde prognozu belirlemek amacı ile spesifik bir test bulunmamaktadır (41). Hastalara tanı anında bakılan, akut faz reaktanlarındaki yükseklik genellikle hastalığı tetikleyici faktörle ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon sonrasında gelişmişse lökositöz eğilimi daha fazladır ve genellikle yüksek sedimentasyon saptanır. Viral enfeksiyonlar sonrasında gelişmişse akut faz reaktanları daha düşük bulunur (72). Çalışmamızda hastalarımızda tanı anında bakılan beyaz küre sayısı, ESH ve CRP değerleri yüksek olarak bulunmuş olup izlem sonunda normal aralığa gerilediği saptandı. Hastalarımızda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yalnızca %24,2'sinde bilindiğinden yayınlarla benzer sonuçlar ortaya konulması için veriler yeterli değildi.

HSP tanılı hastalarda hemogram parametrelerinde nonspesifik değişiklikler saptanabilir. Normokrom normositer anemi gastrointestinal tutulumu olup gaitada gizli kanaması olan hastalarda saptanabilir (72). Çalışmamızda gis tutulumu olup gastrointestinal kanama bulgusu hastalarımızın %30,3'ünde saptanmasına rağmen izlem sonunda bakılan ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tanı anına göre istatistiksel anlamlı artış saptandı. Bu değişikliğin hastalıkla olan ilişkisi ile ilgili yayın bulunamaması nedeniyle yorum yapılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Shi ve arkadaşlarının(73) yaptığı bir çalışmada HSP tanılı hastalarda MPV değeri sağlam gruba göre düşük saptanmış. Çalışmamızda bu yayınla uyumlu olarak MPV değerleri tanı anında düşük bulunup, tedavi sonrasında istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır.

Fretzayas ve arkadaşlarının(74) yaptığı bir çalışmada, serum IgA düzeyleri yüksek bulunan hastaların %32'sinde HSPN gelişmiş. Başka çalışmalarda da, serum IgA düzeyleri böbrek tutulumu gelişen HSP hastalarında daha yüksek bulunmuş, ancak bu yüksekliğin klinik önemi halen bilinmemektedir (73). Çalışmamızda hastalarda IgA ve diğer bakılan immünglobulinlerde klinik anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Lin ve arkadaşlarının(75) yaptığı bir çalışmada, HSP tanılı hastaların %15'inde serum kompleman düzeylerinde azalma saptanmış. Bu azalmanın geçirilmiş streptokokal enfeksiyon nedeni ile olduğu düşünülmüş. Kompleman düzeylerinde düşüklük HSP böbrek tutulumu ile ilişkilendirilememiş. Serum kompleman düzeyleri 3 ay içinde normal düzeylerine ulaşmış. Çalışmamızda serum kompleman düzeyi yaşına göre düşük olan hastamız bulunmamaktadır.

Hennies ve arkadaşlarının(67) yaptığı çalışmada; biyopsi yapılmış olan HSPN tanılı hastaların hepsinde proteinüri mevcut olup, %24'ünde hafif proteinüri, %72'sinde nefrotik düzeyde proteinüri, %4'ünde bilinmeyen düzeyde proteinüri saptanmış. Hastaların %21'inde nefrotik sendrom mevcutmuş. Çalışmamızda yayınlarla uyumlu olarak, hastalarımızın tamamında proteinüri mevcutken, %75,7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$), %24,3'ünde proteinüri ($4-40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$) saptandı. Nefrotik sendrom ise 1 hastamızda mevcuttu.

Chang ve arkadaşlarının(76) yaptığı bir çalışmada, HSP nefriti tanılı hastaların %69,8'inde mikroskopik hematüri, %22,6'sında makroskopik hematüri saptanmış. Yine Hennies ve arkadaşlarının(67) yaptığı çalışmada, hastaların hepsinde mikroskopik hematüri saptanmış olup, makroskopik hematüri %34'ünde saptanmış. Çalışmamızda hastaların %48,5'inde mikroskopik hematüri, %15,1'inde makroskopik hematüri saptanmış olup hematüri görülme oranları daha düşük olarak bulunmuştur.

Yine Hennies ve arkadaşları(67) tarafından erken ve geç biyopsi yapılan hastaları karşılaştırılmak amaçlı yapılan çalışmada hastaların %45'inde eGFR $<90 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ bulunmuş. Çalışmamızda hastaların %21,2'sinde eGFR 60-89

ml/dk/1,73m² aralığında saptandı. Bu farklılığın hastalarımızda erken dönemde biyopsi yapılması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Lu ve arkadaşlarının(65) yaptığı bir çalışmada HSPN tanılı hastaların histopatolojik evresi ISKDC sınıflamasına göre Evre-I %1,4, Evre –II %19,2, Evre-IIIa %57,2, Evre-IIIb %18,3, Evre IV %1,4 ve Evre V %0,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Evre-I, Evre-II, Evre-IIIb ve Evre-IV oranları sırasıyla, %18,2, %30,2, %21,2 ve %9,1 saptanmış olup yayınlara göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda Evre IIIa % oranı %21,2 saptanmış olup yayınlara göre daha düşük bulunmuştur. Evre-V ve Evre VI'da hastamız bulunmamaktadır. Bu farklılık HSP nefriti düşünülen hastalara erken biyopsi yapılarak erken evrede tanı almasına bağlı olabileceği gibi, çalışmaya sadece verilerine ulaşılabilen hastaların dâhil edilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

HSPN tedavisi üzerinde halen uzlaşa sağlanamamış bir konudur. Yapılan randomize kontrollü çalışma sayısı yeterli değildir ve klinik olarak yararlı olan çok az bilgi sağlamıştır (72).

Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISKDC sınıflamasına göre histopatolojik evresi Evre-I ve Evre-II olan hastalara antitrombotik ilaç, Evre-III olan hastalara oral steroid, antitrombotik ve antikoagülan(±IV steroid)kombinasyonu, Evre-IV ve üzeri olan hastalara IV ve oral steroid, antikoagülan, antitrombotik ve immünosupresif verilmesi önerilmiştir (2,48).

Yapılan birçok derlemede, The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda proteinüri miktarı 0,5-1 gr/gün olduğunda, kresent <%50 olduğunda ve nefrotik sendrom olmadığında tedaviye ACE inhibitörü/ARB (anjiotensinojen reseptör blokör) ile başlanıp 3-6 ay devam edilmesi önerildiği belirtilmektedir. ACE inhibitörü kullanırken persistan proteinüri saptandığı durumda tedaviye oral steroid eklenmesi önerilmektedir (49,50). Çalışmamızda 4 hastaya (2/Evre-I, 1/Evre-IIa, 1/Evre-IIb) ACE inhibitörü, antitrombotik ve antikoagülan tedavisi uygulanmıştır. İzlem sonunda bu hastalarda proteinürinin normal aralığa(0-4 mg/m²/saat) gerilediği saptandı.

Delbet ve arkadaşları(54) tarafından ISKDC sınıflamasına göre evre-II olan hastalara verilen tedavilerin karşılaştırılması amacı ile yapılan çalışmada, ACEi/ARB, oral steroid ve IV steroid tedavisi ile remisyona girme yüzdeleri sırası ile %74, %84

ve %90 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 1 hastada kronik böbrek hastalığı gelişmiş olması nedeni ile evre-II olan hastalarda steroid kullanımını önerilmektedir. Çalışmamızda Evre-II'de olan 10 hastadan 8'ine(%80) steroid tedavisi uygulanmıştır. İzlem sonunda bu hastalardan yalnızca birinde proteinürinin hafif düzeyde(4,4 mg/m²/saat) devam ettiği, diğerlerinde ise proteinürünün normal aralığa gerilediği, hematürinin kaybolduğu saptandı.

Xia ve arkadaşlarının(55) yaptığı bir çalışmada ISKDC sınıflamasına göre histopatolojik evresi evre-IIIa ve evre-IIIb olan hastalara başlangıç tedavisi olarak oral steroid verilmesi, yeterli cevap alınamaması durumuna immünosupresif tedavi eklenmesi önerilmiş olup bu iki grup arasında prognoz açısından fark bulunmamıştır. Çalışmamızda bu yayınlı uyumlu olarak Evre-IIIa ve üzerinde bütün evrelerdeki hastalara oral steroid tedavisi başlanmış olup yeterli yanıt alınamayan hastalara IV steroid ve immünosupresif (siklofosfamid) tedavi eklenmiştir. İzlem sonunda Evre-IIIa olan 1 hasta, Evre-IIIb olan 2 hastada proteinürinin azalmakla birlikte devam ettiği (sırasıyla 6,5, 5,4, 7,5mg/m²/saat) saptandı. İzlem sonunda Evre-IV olan 1 hastada nefrotik düzeyde proteinürinin devam ettiği (61 mg/m²/saat), 1 hastada normal aralığın hafif üzerinde proteinüri (4,7 mg/m²/saat) saptandı.

Kawasaki(2,48) tarafından yayınlanan bir derlemede hastalara IV steroid ve pulse ürokinaz tedavisi sonrasında antitrombotik/antikoagülan tedavi uygulanmış. 6 aylık izlem sonunda 2. Böbrek biyopsisi yapılarak bu tedaviyle progresyonun engellendiği gösterilmiş. Çalışmamızda bütün hastalara antitrombotik ve antikoagülan tedavi tanı anından itibaren uygulanmıştır.

Hetland ve arkadaşları(77) tarafından 2017 yılında yayınlanan bir derlemede, fibrin depolanmasını azaltarak kresent oluşumunu engellediği düşünülerek HSPN tedavisine eklenen antikoagülan ve antitrombotik ilaçların olası yan etkileri göze alındığında tedaviye eklenilmeleri konusunda şüphe olduğu belirtilmiştir.

HSPN'nin prognozu ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir, 18 aylık izlemde hastaların %94'inde tam iyileşme olduğu saptanmıştır (78).

Delbet ve arkadaşlarının(54) yaptığı bir çalışmada histopatolojisinde kresent olmayan hastaların prognozu değerlendirilmiş. İzlem sonunda hastaların %25'inde persistan proteinüri, %31'inde eGFR<90 ml/dk/1.73 m² saptanmış olup KBH

(eGFR<60) gelişen hasta olmamış. Çalışmamızda Evre-IIa ve Evre IIb olan hasta grubunda ortalama eGFR<90 saptanmış olup KBH gelişen hastamız mevcut değildi. Akut böbrek yetmezliği ile HSP nefriti tanısı alan bir hastamızın histopatolojik evresi Evre-I olarak değerlendirildi.

ISKDC evre ve klinik bulguların arasında net bir korelasyon olmaması nedeni ile klinik bulgu ve prognoz üzerinde etkili başka faktörlerin olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Son yıllarda IgA nefropatisi için kullanılan Oxford sınıflaması, ISKDC sınıflamasına ek olarak endokapiller hipersellüleriteyi ve tübülointersitisyel fibrozisi de değerlendirmeye almaktadır. IgA nefropatisi ve HSP nefritinin benzer patogenezele geliştiğine dair bilgiler mevcut olduğundan HSP nefritinde Oxford sınıflamasının prognozu belirlemede daha etkili olduğuna dair yayınlar mevcut (79).

Sonuç olarak çalışmamızda, ISKDC evresinin tek başına prognozu ve uygulanacak tedavi şemasını belirlemek için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Hastaların histopatolojik evresi, klinik özellikleri ve böbrek bulguları birlikte değerlendirilerek uygun tedavi seçilmelidir. Son yıllarda IgA nefropatisi için kullanılan Oxford sınıflamasının HSP Nefritinde de kullanımı söz konusudur. Eski biyopsilerin Oxford sınıflamasına göre tekrar değerlendirilip bunu prognozu belirlemedeki etkisinin gösterilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. HSP nefriti tanısı alan ve böbrek biyopsisi yapılan 33 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada erkek/kız oranı yayınlarla uyumlu olarak 1,1/1 bulundu.
2. HSP tanı yaşı ortalama $9,2\pm3,5$ yıl olup, kızlarda ortalama $9,2\pm2,9$ yıl, erkeklerde $9,2\pm4,2$ yıldır. Cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,95$).
3. HSP Nefriti ortalama $9,5\pm3,7$ yıl olup, kızlarda $9,7\pm3,1$ yıl, erkeklerde $9,3\pm4,2$ yıldır. Cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,92$).
4. Yayınlarla uyumlu olarak hastaların %27,3'ünde (9 hasta) ilk 1 ayda, %63,7'sinde (21 hasta) 1-3 ayda, %3'ünde (1 hasta) 3-6 ayda, %6'sında (2 hasta) 6 ayın üzerinde HSP nefriti gelişmişti.
5. Hastaların %100'ünde döküntü, %57,6'sında eklem tutulumu, %45,4'ünde gis tutulumu, %9,1'inde skrotal tutulum, %21,2'sinde tekrarlayan döküntü, %6,1'inde tekrarlayan artrit mevcuttu.
6. Yayınlarla uyumlu olarak hastaların hepsinde proteinüri mevcut olup, %33,3'ünde izole proteinüri, %63,6'sında proteinüri+hematüri saptandı.
7. Hastaların %12,1'inde ABY+nefrotik proteinüri+hematüri saptanırken, %3'ünde nefrotik sendrom mevcuttu.
8. Tedavi öncesi ortalama proteinüri miktarı Evre-IIa ve IV'de daha yüksek saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,098$).
9. Tedavi öncesi Evre-IIa ve IV'de ortalama eGFR diğer evrelere göre daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,372$).
10. Hastaların tedavi sonrası izleminde beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH, CRP, BUN ve 24 saatlik idrarda protein değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı, hemoglobin, hematokrit, MPV ve kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$).
11. İzlem sonunda Evre I, IIa, IIIa ve IIIb hastalarında ortalama proteinüri miktarının normal sınırlara gerilediği, Evre IIb de hafif proteinürinin devam ettiği ve Evre IV de proteinüri miktarının tedavi sonrası azalmakla beraber devam ettiği görüldü.
12. İzlem sonunda Evre IIa ve IIb de ortalama eGFR'nin 60-89 ml/dk/1,73m² aralığında olduğu görüldü.

13. Evre-II de ortalama eGFR'nin $134 \pm 56,8$ ml/dk/1,73m²'den $85,2 \pm 12,5$ ml/dk/1,73m²'ye düştüğü, Evre-IV de eGFR'nin $136,0 \pm 36,1$ ml/dk/1,73m² 'den $91,3 \pm 7,5$ ml/dk/1,73m² 'ye düştüğü saptandı. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).
14. İzlem sonunda hastaların %75,8'inde normal idrar bulguları, %18,2'sinde proteinüri, %3'ünde proteinüri ve mikroskopik hematüri, %3'ünde nefrotik düzeyde proteinüri (1/Evre IV) saptandı.

KAYNAKLAR

1. Karakayali B, Yilmaz S, Cakir D, Günes PG, Güven S, Islek I. Henoch-Schonlein purpura associated with primary active Epstein-Barr virus infection: a case report. *Pan Afr Med J*. 2017 May 11;27:29.
2. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci*. 2013;59(1):15-26.
3. Assadi F. Childhood Henoch-Schonlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. *Iran J Kidney Dis*. 2009 Jan;3(1):17-21.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:936.
5. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:798.
6. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010; 95:877.
7. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:395.
8. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:171.
9. Gardner-Medwin, J. M. M., Dolezalova, P., Cummins, C., & Southwood, T. R. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002, 360(9341), 1197–1202.
10. Trapani, S. , Micheli, A. , Grisolia, F. , Resti, M. , Chiappini, E. , Falcini, F. , & De Martino, M. Henoch Schonlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005, 35(3), 143–153.
11. Ozen S, Bakkaloğlu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 196-200.
12. Piram, M., Maldini, C., Biscardi, S., De Suremain, N., Orzechowski, C., Georget, E., Mahr, A. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: A population-based study. *Rheumatology (United Kingdom)* 2017, 56(8), 1358–1366.
13. Rigante, D., Castellazzi, L., Bosco, A., & Esposito, S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmunity Reviews* 2013, 12(10), 1016–1021.
14. McCarthy, H. J., & Tizard, E. J. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *European Journal of Pediatrics* 2010, 169(6), 643–650.
15. Ghrahani R., Ledika M.A., Sapartini G. , Setiabudiawan B. *Asia Pacific allergy* 2014, 42–47.

16. Mills, J. A., Michel, B. A., Bloch, D. A., Calabrese, L. H., Hunder, G. G., Arend, W. P., Zvaifler, N. J. The American College Of Rheumatology 1990 Criteria For The Classification Of Henoch-Schönlein Purpura, 1990, 1114–1121.
17. Yang, Y. H., Yu, H. H., & Chiang, B. L. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmunity Reviews* 2014, 13(4–5), 355–358.
18. Chang, W. L., Yang, Y. H., Lin, Y. T., & Chiang, B. L. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: A review of 261 patients. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2004, 93(11), 1427–1431.
19. Scho, L. Review Article Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein Purpura, (March), 1998, 405–409.
20. Soreide, K. (2005). Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Schönlein purpura. *Journal of Pediatric Surgery*, 40(8), 1243–1247.
21. Berube, M. D., Blais, N., & Lanthier, S. (2014). Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Handbook of Clinical Neurology*, 120, 1101–1111.
22. Cazzato, S., Bernardi, F., Cinti, C., Tassinari, D., Canzi, A., Bergamaschi, R., Cacciari E. (1999). Pulmonary function abnormalities in children with Henoch-Schönlein purpura. *European Respiratory Journal*, 13(3), 597–601.
23. Esquenazi, S., Fry, C. L., & Holley, E. (2005). Treatment of biopsy proved conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa-2b. *British Journal of Ophthalmology*, 89(9), 1221.
24. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60.
25. Robson WL, Leung A.K. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-94.
26. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, Novak J, Gharavi AG, Wyatt RJ. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both nephropathy and henoch-Schönlein purpura. *Kidney Int*, 2011; 80: 79.
27. Meadow, S. R., & Scott, D. G. (1985). Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. *The Journal of Pediatrics*, 106(1), 27–32.
28. O'Donoghue, D. J., Darvill, A., & Ballardie, F. W. (1991). Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin a nephropathy and henoch-schönlein purpura. *Journal of Clinical Investigation*, 88(5), 1522–1530.
29. O'Donoghue, D. J., Jewkes, F., Postlethwaite, R. J., & Ballardie, F. W. (1993). Autoimmunity to glomerular antigens in Henoch-Schoenlein nephritis. *Pediatric Nephrology*, 7(3), 302.
30. Heineke, M. H., Ballering, A. V., Jamin, A., Ben Mkaddem, S., Monteiro, R. C., & Van Egmond, M. (2017). New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmunity Reviews*, 16(12), 1246–1253.
31. Davin, J. C. (2011). Henoch-Schönlein purpura nephritis: Pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(3), 679–689.

32. Niaudet P, Habib R. Schoenlein-Henoch purpura nephritis: prognostic factors and therapy. *Ann Med Intern* 1994; 145: 577-580.
33. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, et al. Henoch-Schönlein purpura in adult and children: renal features and prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2277-2283.
34. Kawasaki Y, Suzuki H. Henoch-Schönlein Nephritis. In: *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Geary DF, Schaefer F (eds.). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 343-351.
35. Yoshiara S, Yoshikawa N, Matsuo T. Immunoelectron microscopic study of childhood IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Virchows Arch A* 1987; 412: 95-102.
36. Meadow S.R. et al. (1972) Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 163, 241-58.
37. Kawasaki, Y., Suyama, K., Yugeta, E., Katayose, M., Suzuki, S., Sakuma, H., Hosoya, M. (2010). The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture, Japan. *International Urology and Nephrology*, 42(4), 1023–1029.
38. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545.
39. Michael L, Miller and Lauren M, Pachman. *Vasculitis Syndromes, Henoch Schönlein purpura* Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th edition), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004; 826-828.
40. Soyulu A, Kavukçu S. Henoch-Schönlein purpura in childhood pathophysiology, diagnosis and treatment. *SSK Tepecik Hast Derg* 2004; 14:71-81.
41. Trnka, P. (2013). Henoch-Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(12), 995–1003.
42. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr*, 2007; 96: 552.
43. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. Chapter 11. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 218-220.
44. Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalışkan S, et al. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. *Ann Rheum Dis (suppl)* 1999; 318:1285.
45. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:916-920.
46. Edstrom Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1101-1108.
47. Prabhakar S. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *An Update on Glomerulopathies - Clinical and Treatment Aspects*. Hard cover : Intech, 2011.
48. Kawasaki Y. (2011). The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch – Schönlein purpura nephritis, 648–657.
49. Davin, J., & Coppo, R. (2014). Henoch – Schönlein purpura nephritis. *Nature Publishing Group*, 10(10), 563–573.
50. Pohl, M. (2014). Henoch – Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*, 245-52.

51. Dixit MP, Dixit NM, Scott K. Managing Henoch-Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. *Nephrol*, 2004; 9: 381-386.
52. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in treatment of severe forms of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*, 1998; 12: 238-243.
53. Inoue, CN, Chiba Y, Morimoto T, Nishio T, Kondo Y, Adachi M, Matsutani S. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol*, 2007; 67: 298-305.
54. Delbet, J. D., Hogan, J., Aoun, B., Stoica, I., Salomon, R., Decramer, S., Ulinski, T. (2017). Clinical outcomes in children with Henoch – Schönlein purpura nephritis without crescents.
55. Xia, Y., Mao, J., & Chen, Y. (2011). Clinical outcomes in children with Henoch – Schönlein purpura nephritis grade IIIa or IIIb, 1083–1088. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1834-9>
56. Fu, H., Mao, J., Xu, Y., Gu, W., Zhu, X., & Liu, A. (2016). Clinical features and outcomes of diffuse endocapillary proliferation Henoch-Schönlein purpura nephritis in children, 2016(09), 550–554.
57. Onat T. Henoch-Schönlein vaskülit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Eksen Yayınları* 1996; 2: 987–989.
58. Arslan S, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;2: 165- 174.
59. Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr neonatol*, 2009; 50(4):162-168.
60. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999; 80:380-383.
61. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schönlein purpura: a review. *Am Fam Physician* 1998;58:405-408.
62. Söylemezoğlu O, Özkaya O, Özen S, Bakkaloğlu A, Dünsel R, Sönmez F; Turkish Pediatric Vasculitis Study Group. Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study. *Nephron Clin Pract*, 2009; 112(3): 199-204.
63. Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525- 1533.
64. Pillebout, E., Ayari, H., Housset, P., Monteiro, R. C., & Berthelot, L. (2017). Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children, 1–17.
65. Lu, S., Liu, D., Xiao, J., Yuan, W., & Wang, X. (2014). Comparison between adults and children with Henoch – Schönlein purpura nephritis.
66. Buscatti, I. M., Casella, B. B., Aikawa, N. E., Watanabe, A., Fahrat, S. C. L., Campos, L. M. A., Silva, C. A. (2018). Henoch-Schönlein purpura nephritis : initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center.
67. Hennies, I., Gimpel, C., Gellermann, J., Möller, K., Mayer, B., Dittrich, K., Pohl, M. (2018). Presentation of pediatric Henoch–Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatric Nephrology*, 33(2), 277–286.
68. Cakir, M., Orhan, F., Mungan, I., & Sonmez, F. M. (2006). Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey, 3, 59–65.

69. Ekinci, K., Miray, R., Balci, S., Bisgin, A., Atmis, B., Dogruel, D., Yilmaz, M. (2019). MEFV gene variants in children with Henoch-Schönlein Purpura and association with clinical manifestations: a single center Mediterranean experience *Postgraduate Medicine*, 0(0), 1.
70. Xu, Y., Wang, J. J., Liu, F. F., Wu, Y., Wu, Y. F., & Samadli, S. (2018). Predisposing factors of childhood Henoch-Schönlein purpura in Anhui province, China, 1–8.
71. Nickavar, A., Mehrazma, M., & Lahouti, A. (2012). Kidney Diseases Clinicopathologic Correlations in Henoch-Schönlein Nephritis, 6(6), 437–440.
72. UpToDate. Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Published 2018. Accessed November 15, 2018.
73. Shi, X., Li, W., Mo, L., Li, X., Luo, Y., Qin, L., Yang, Z., Mo, W. (2017). Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schönlein purpura and its association with disease activity.
74. Fretzayas, A., Sionti, I., Moustaki, M., & Nicolaidou, P. (2009). Clinical impact of altered immunoglobulin levels in Henoch-Schönlein purpura, 381–384.
75. Lin, Q., Min, Y., Li, Y., & Zhu, Y. (2012). Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia, 801–806.
76. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-schönlein purpura: a 10 year clinical study. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20: 1269.
77. Hetland, L. E., Susrud, K. S., Lindahl, K. H., & Bygum, A. (2017). Henoch-schönlein purpura: A literature review. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(10), 1160–1166.
78. UpToDate. Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-renal-manifestations>. Published 2018. Accessed November 15, 2018.
79. Liu, F., Wang, C., Wang, R., Wang, W., Li, M. Henoch-schönlein purpura nephritis with renal interstitial lesions. 2018;597–604.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Özlem ÇOLAK

Doğum yeri ve tarihi: Merkez/AKSARAY, 26 Ocak 1988

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi: drozlem_6806@hotmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitimi

1- Mustafa Yazıcı İlköğretim Okulu 1994-2002

2- Aksaray Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı) 2002-2006

3- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014

4- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji SUAM 2014-2019

Mesleki Deneyim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji SUAM Aralık 2014-Halen